

Aus der Klinik für Innere Medizin I
mit den Schwerpunkten Gastroenterologie, Hepatologie, Pneumologie, internistische
Intensivmedizin, Endokrinologie, Rheumatologie, Ernährungs- und Alterungsmedizin
(Direktor: Prof. Dr. Stefan Schreiber)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Tryptophandefizienz bei Patienten mit
chronisch entzündlichen Darmerkrankungen**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Natalie Al-Massad
aus Flensburg

Kiel 2017

1. Berichterstatter/in: Priv.-Doz. Dr. Susanna Nikolaus, Klinik für Innere Medizin I mit den Schwerpunkten Gastroenterologie, Hepatologie, Pneumologie, internistische Intensivmedizin, Endokrinologie, Rheumatologie, Ernährungs- und Altersmedizin

2. Berichterstatter/in: Prof. Dr. Stefan Rose-John, Biochemisches Institut

Tag der mündlichen Prüfung: 18.03.2019

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 15.11.2018

gez.: Prof. Dr. Johann Roider

(Vorsitzender des Ausschusses für Promotion)

- Für meine Eltern -

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	III
1 Einleitung	1
1.1 Krankheitsbild der CED	1
1.1.1 Definition.....	1
1.1.2 Epidemiologie.....	1
1.1.3 Histopathologie.....	2
1.1.4 Makroskopie	2
1.1.5 Klinik	3
1.1.6 Diagnostik.....	3
1.1.7 Klassifikation.....	5
1.1.8 Aktivitätsindizes	5
1.1.8.1 Morbus Crohn.....	5
1.1.8.2 Colitis ulcerosa	6
1.1.9 Therapie	6
1.1.10 Pathogenese	7
1.1.10.1 Genetik und antimikrobielle Peptide	8
1.1.10.2 Umweltfaktoren und Mikrobiom – „En-vironment und In-vironment“	9
1.1.10.3 Interaktion zwischen angeborenem und erworbenem Immunsystem.....	10
1.1.10.4 Rolle des Tryptophanstoffwechsels und Interleukin-22	13
1.2 Ziele der Arbeit	16
2 Methodik	17
2.1 Patientenkollektiv	17
2.1.1 Votum der Ethikkommission.....	17
2.2 Datenverarbeitung	17
2.3 Bestimmung der Tryptophankonzentration.....	19
2.4 Messung der Tryptophanmetaboliten.....	20
2.5 Interleukin-22-Messung	22
2.6 Statistische Auswertung	24
3 Ergebnisse	26
3.1 Erste Teilanalyse	26
3.2 Zweite Teilanalyse.....	26
3.3 Gesamtanalyse.....	27
3.4 Metabolitenanalyse	32
3.5 Interleukin-22-Analyse	37
4 Diskussion	39
5 Zusammenfassung.....	50
6 Literaturverzeichnis.....	51
7 Anhang	70

Danksagung.....	85
Publikation der Ergebnisse	87
Erklärung.....	88

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACE2	Adenosin-Converting-Enzym 2 (ACE2)
AhR	Aryl-Hydrocarbon-Rezeptor
AIEC	adhärente invasive E.coli-Bakterien
AMP	Antimikrobielle Peptide
ANT	Anthranilsäure
APC	antigenpräsentierende Zelle
ASCA	Anti-Saccharomyces-cerevisiae-Antikörper
ATG16L1	autophagy-related 16-like 1
ATP	Adenosintriphosphat
BMI	Body-Mass-Index
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
bzw.	beziehungsweise
CAI	Clinical Activity Index
CARD9	caspase recruitment domain-containing protein 9
CARD15	caspase recruitment domain-containing protein 15
CDAI	Crohn's Disease Activity Index
CED	chronisch entzündliche Darmerkrankungen
CI	Colitis indeterminata
CMV	Cytomegalievirus
CRP	C-reaktives Protein
CU	Colitis ulcerosa
DAMPs	damage-associated molecular patterns
DC	dendritische Zellen
Diff.	Differenz
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DSS	Dextran-Natriumsulfat
ECM1	extracellular matrix protein 1
ELISA	enzyme linked immunosorbent assay
ERCP	endoskopische retrogradeCholangiopankreatikographie
FICZ	Formylindol(3,2-b)carbazol

FoxP3	forkhead box P3
GCN2-Kinase	general control non-depressible 2-Kinase
GIT	Gastrointestinaltrakt
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
hBD	humanes beta-Defensin
HBI	Harvey-Bradshaw-Index
HD	humanes Defensin
HNF4A	hepatocyte nuclear factor 4 alpha
3-HK	3-Hydroxykynurenin
IDO1	Indolamin-2,3-Dioxygenase 1
IFN- γ	Interferon-gamma
IL	Interleukin
ILC3	angeborene lymphoide Zellen 3
IRGM	immunity-related GTPase family M protein
KI, o.G.	obere Grenze des Konfidenzintervalls
KI, u.G.	untere Grenze des Konfidenzintervalls
KYA	Kynureninsäure
KYN	Kynurenin
LRRK2	leucine-rich repeat kinase 2
MC	Morbus Crohn
miR	microRNA
MRCP	Magnetresonanztomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NOD2	nucleotide-binding oligomerization domain 2
PAMPs	pathogen-associated molecular patterns
p-ANCA	perinukleärer antineutrophiler zytoplasmatischer Antikörper
PIC	Picolinsäure
PPAR γ	Peroxisomen-Proliferator-aktivierter Rezeptor gamma
PRR	pattern recognition receptors
PSC	primär sklerosierende Cholangitis
QUD	Chinaldinsäure
QUI	Chinolinsäure

RNA	Ribonukleinsäure
ROR γ t	retinoid-related orphan receptor gamma t
SFB	segmented filamentous bacteria
s.o.	siehe oben
sog.	so genannte
STAT3	signal transducer and activator of transcription 3
Tab.	Tabelle
TGF- β	transforming growth factor beta
Th1-Zelle	T-Helfer-1-Zelle
Th2-Zelle	T-Helfer-2-Zelle
Th17-Zelle	T-Helfer-17-Zelle
TNF- α	Tumornekrosefaktor alpha
T _{Reg}	Regulatorische T-Zelle
tRNA	Transfer-RNA
u. a.	unter anderem
vgl.	vergleiche
XAN	Xanthurensäure

1 Einleitung

Der Morbus Crohn (MC) und die Colitis ulcerosa (CU) stellen die beiden Hauptformen der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) dar.

Ca. 10 % der CED-Patienten können keiner der beiden Entitäten zugeordnet werden und werden unter dem Begriff Colitis indeterminata (CI) zusammengefasst.

1.1 Krankheitsbild der CED

1.1.1 Definition

Sowohl beim MC als auch bei der CU handelt es sich um schubweise verlaufende chronisch entzündliche Darmerkrankungen.

Der MC zeichnet sich durch eine diskontinuierlich und segmental auftretende Entzündung der intestinalen Schleimhaut aus, die den gesamten Gastrointestinaltrakt vom Mund bis zum Anus betreffen kann. Bei Patienten mit MC kann die Entzündung schleimhautübergreifend transmural auftreten [1].

Die CU ist hingegen auf die Mukosa begrenzt und breitet sich kontinuierlich aus. Die Entzündung geht nahezu ausnahmslos vom Rektum aus und kann sich unterschiedlich weit in das Kolon ausdehnen. In seltenen Fällen kann im Rahmen einer Pankolitis das terminale Ileum mitbetroffen sein, was als sog. „backwash ileitis“ bezeichnet wird [1].

1.1.2 Epidemiologie

Der MC weist in Abhängigkeit von der Region eine Inzidenz von bis zu 20,2 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner auf. Die höchste Inzidenz wird für Nordamerika angegeben. In Europa beträgt die Inzidenz zwischen 0,3 und 12,7 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner. Im Gegensatz dazu zeigen sich für die CU die höchsten Inzidenzen in Europa (0,6 bis 24,3 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner). In Asien und dem nahen Osten beträgt die Inzidenz der beiden Hauptformen der CED je 0,04 bis 6,3 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner [2].

Insgesamt werden für den MC Prävalenzen von 0,6 bis 322 Betroffene pro 100.000 Einwohner angegeben, wobei 20- bis 30-jährige am häufigsten erkranken. Für die CU wird die Prävalenz mit 4,9 bis 505 Fällen pro 100.000 Einwohner beziffert. Der Altersgipfel liegt im Vergleich zum MC bei 30 bis 40 Jahren [2, 3].

1.1.3 Histopathologie

Charakteristischerweise zeigt sich bei MC-Patienten histologisch das Bild einer transmural und diskontinuierlich auftretenden Entzündung. Wegweisend können außerdem das Auftreten von Kryptenarchitekturstörungen und fokalen lymphoiden Hyperplasien sowie der Nachweis von Epitheloidzellgranulomen sein [1, 4].

Bei CU-Patienten manifestiert sich die kontinuierliche, jedoch auf die Mukosa begrenzte Entzündung histopathologisch durch ein lymphozyten- und plasmazellreiches Infiltrat in der Lamina propria. Des Weiteren lassen sich Kryptenarchitekturstörungen sowie Kryptenabszesse nachweisen. Eine ausgeprägte Mucinverarmung wird ebenfalls beschrieben [4].

1.1.4 Makroskopie

Bei Patienten mit MC kann der gesamte Gastrointestinaltrakt betroffen sein. Bei 15-25 % der Patienten ist die Entzündung auf das Kolon begrenzt, 25-40 % weisen hingegen einen ausschließlichen Befall des terminalen Ileums auf und bei 40-50 % der Patienten liegt ein kombiniertes Befallsmuster vor. Der obere Gastrointestinaltrakt ist bei 1-10 % der Fälle betroffen [5].

Endoskopisch findet man beim MC Aphthen und fissurale Ulcera in unauffälliger oder entzündeter Schleimhaut. Es zeigt sich das Bild eines Pflastersteinreliefs und einer segmentalen diskontinuierlichen Ausbreitung im Darm, die zu einer Lumeneinengung und Stenosierung ganzer Darmabschnitte führen kann [1].

Im Vergleich hierzu weisen CU-Patienten makroskopisch eine auf die Mukosa begrenzte Entzündung auf, die sich typischerweise kontinuierlich vom Rektum nach proximal ausbreitet und das gesamte Kolon einschließen kann. Ein Befall des terminalen Ileums, die sog. „backwash ileitis“, zeigt sich in ca. 20 % der Fälle und betrifft Patienten mit einem Befall des gesamten Dickdarms. Im aktiven Stadium der Erkrankung zeigt sich endoskopisch eine gerötete, ödematös geschwollene und kontaktvulnerable Schleimhaut. In schweren Fällen treten spontane Blutungen auf. Außerdem können flache Schleimhautulcera sowie Pseudopolypen vorkommen. Zusätzlich kann es zu einem Verlust der Gefäßzeichnung und einem Verstreichen der Haustren kommen [1, 4].

1.1.5 Klinik

Leitsymptome des MC sind Diarrhoe und abdominelle Schmerzen, die bei Befall der Ileozökalregion häufig im rechten unteren Quadranten lokalisiert sind. Ebenso kann die Erkrankung erstmalig durch extraintestinale Manifestationen in Erscheinung treten. Hierbei spielen u. a. Gewichtsverlust, Fieber, Anämie, Arthralgien, Hauterscheinungen in Form einer Stomatitis aphthosa oder eines Pyoderma gangraenosum sowie eine Augenbeteiligung im Rahmen einer Iritis, Episkleritis oder Uveitis eine wesentliche Rolle [6]. Ein für den MC typisches Merkmal ist das Auftreten von analen Manifestationen in Form von Fissuren, Fisteln oder Abszessen. Zwar ist der überwiegende Teil der Fisteln perianal lokalisiert, jedoch können sich ebenso enterovesikale, enterovaginale, enterokutane, inter-enterische oder retroperitoneal blind endende Fisteln entwickeln [5, 6, 7].

Charakteristisch für die CU sind schleimig-blutige, gelegentlich auch eitrige Durchfälle, abdominelle Schmerzen und das Auftreten von Tenesmen [5]. Seltener als beim MC entwickeln sich extraintestinale Manifestationen. Hierzu zählt u. a. das Auftreten einer primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) bei 2,5-7,5 % der Patienten mit CU [8, 9]. Umgekehrt weisen ca. 75 % der Patienten mit einer PSC eine CU auf [10]. Das ohnehin erhöhte Risiko für die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms bei CU (2 % nach 10 Jahren; 18 % nach 30 Jahren) [11] wird durch das zusätzliche Auftreten einer PSC um ein Vier- bis Fünffaches erhöht [12, 13]. Des Weiteren können sich schwere Anämien sowie ein toxisches Megakolon entwickeln [1, 14].

1.1.6 Diagnostik

Die Diagnose einer CED kann nach Erhebung einer ausführlichen Anamnese sowie einer körperlichen Untersuchung, dem klinischen Erscheinungsbild und einer Kombination aus laborchemischen Befunden und bildgebenden Verfahren gestellt werden.

Hinsichtlich der Labordiagnostik existieren grundsätzlich keine spezifischen Laborparameter, die zur Diagnostik einer CED herangezogen werden können. Zwar korrelieren die Akut-Phase-Proteine, die auch das C-reaktive Protein (CRP) mit einschließen, mit der Krankheitsaktivität bei CED-Patienten, jedoch dienen sie weniger der differentialdiagnostischen Abgrenzung gegenüber anderen entzündlichen Erkrankungen, sondern in Abhängigkeit der Krankheitsentität vielmehr der Verlaufskontrolle, der Erfassung des akut entzündlichen Zustandes sowie der Einschätzung der Ausdehnung der Erkrankung [15, 16]. In diesem Zusammenhang kann der Procalcitoninspiegel durch seine hohe Spezifität

zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung gegenüber infektiösen Kolitiden herangezogen werden [17]. Zur Abgrenzung gegenüber nicht entzündlichen Ursachen können das zytosolische Neutrophilenprotein Calprotectin sowie das Lactoferrin als „darmspezifische“ Entzündungsmarker im Stuhl bestimmt werden [18, 19].

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) weist ebenfalls auf einen floriden entzündlichen Prozess hin, ist jedoch nicht spezifisch für das Vorliegen einer CED. Sie sollte stets in Zusammenhang mit einem Akut-Phase-Protein bewertet werden.

Des Weiteren können pathologisch erhöhte Thrombozytenwerte als Zeichen der chronischen Entzündung auftreten [19, 20].

Im Rahmen von schweren Verläufen kann das Hämoglobin reduziert sein. Einem Hämoglobin- bzw. Hämatokritabfall können verschiedene Ursachen zugrunde liegen. Hierbei spielen beispielsweise sichtbare und okkulte intestinale Blutungen, wie auch ein chronischer Eisenmangel oder ein Vitamin-B12-Defizit bei ausgeprägtem Befall des terminalen Ileums bzw. nach Ileumsegmentresektion eine entscheidende Rolle [21].

Durch die Entstehung großer Wundflächen im chronisch entzündeten Darm kommt es zu einem vermehrten Austreten von Eiweiß in das Darmlumen. Der daraus resultierende Albuminmangel kann zur Beurteilung der Aktivität der Erkrankung herangezogen werden [22].

Die Bestimmung spezieller Antikörper [Anti-Saccharomyces cerevisiae Antikörper (ASCA) und perinukleäre antineutrophile zytoplasmatische Antikörper (p-ANCA)] hat aufgrund der geringen Sensitivität eine eingeschränkte Aussagekraft [23].

Differentialdiagnostisch werden mikrobiologische Tests auf infektiöse Durchfallerreger inklusive Clostridium-difficile-Toxin empfohlen. Zusätzlich sollte vor dem Hintergrund einer immunsuppressiven Therapie in Phasen akuter Schübe eine weiterführende Diagnostik zum Ausschluss einer CMV-Infektion erfolgen [20].

Im Rahmen von Komplikationen, insbesondere der Entwicklung einer PSC, und der Verlaufskontrolle unter medikamentöser Therapie ist außerdem die Erhebung von Leber- und Nierenfunktionsparametern angezeigt.

Unter den bildgebenden Verfahren stellt die Ileo-Koloskopie mit zusätzlicher Stufenbiopsieentnahme den Goldstandard in der CED-Diagnostik dar [5, 20]. Der transabdominelle Ultraschall dient der Beurteilung der Darmwanddicke sowie dem Aufdecken von Komplikationen und wird vor allem zur Verlaufskontrolle genutzt [24].

Hierzu leistet die Dopplersonografie zur Abschätzung der Vaskularisierung in einzelnen Darmabschnitten einen zusätzlichen Beitrag. Bei der Primärdiagnostik eines MC sollte die Beurteilung des oberen Gastrointestinaltraktes mittels Ösophago-Gastro-Duodenoskopie mit Biopsieentnahme erfolgen, um einen Befall des oberen Gastrointestinaltraktes auszuschließen. Ebenso kann bei der Primärdiagnostik sowie bei Verdacht auf Komplikationen die MRT-Diagnostik zum Einsatz kommen. Zur Beantwortung spezieller Fragestellungen können zusätzlich die Kapselendoskopie, die Doppelballon-Enteroskopie, die Endosonographie bei perianaler Manifestation sowie die Magnetresonanztomographie-Cholangiopankreatikographie (MRCP) und/oder die endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) herangezogen werden [19, 20].

1.1.7 Klassifikation

Die Klassifikation des MC und der CU erfolgt anhand der Montreal-Klassifikation [25]. Beim MC schließt diese neben dem Alter bei Diagnose, gemessen in Jahren (A1: ≤ 16 ; A2: 17-40; A3: > 40), die Lokalisation der Entzündung (L1: terminales Ileum; L2: Kolon; L3: Ileokolon; L4: oberer Gastrointestinaltrakt) sowie das klinische Bild (B1: nicht strikturierend, nicht penetrierend; B2: strikturierend; B3: penetrierend) mit ein. Bei Vorliegen eines perianalen Befalls wird dies zusätzlich angegeben (p: perianaler Befall). Zur Klassifikation der CU wird die Erkrankung entsprechend ihrer anatomischen Ausdehnung in Proktitis (E1), Linksseitenkolitis (E2) und Pankolitis (E3) unterteilt.

1.1.8 Aktivitätsindizes

Zur Bestimmung der Erkrankungsaktivität wurden verschiedene Indizes entwickelt, die vor allem im Rahmen von Studien verwendet werden. Im klinischen Alltag spielen sie hingegen eine untergeordnete Rolle und dienen lediglich einer groben Einordnung der Krankheitsaktivität. Im Folgenden werden ausschließlich die in dieser Arbeit verwendeten Aktivitätsindizes beschrieben.

1.1.8.1 Morbus Crohn

Der **Crohn's Disease Activity Index (CDAI)** nach Best [26] ist einer der gebräuchlichsten Indizes zur Einschätzung der klinischen Entzündungsaktivität von MC-Patienten. Er bezieht klinische Parameter (Stuhlfrequenz, Allgemeinbefinden, Komplikationen, Grad der Bauchschmerzen, abdominelle Resistenzen, symptomatische Durchfallbehandlung, Relation Gewicht zu Standardgewicht) und einen laborchemischen Parameter (Hämatokrit) mit ein,

welche in unterschiedlicher Gewichtung zum Schlusswert beitragen und eine Aussage über die Schwere und die Aktivität der Erkrankung treffen lassen. Ergibt die Summe aller Einzelwerte einen Wert > 150 Punkte, ist von einer aktiven Erkrankung auszugehen. Bis zu 219 Punkte definieren eine milde, 220-450 Punkte eine moderate und > 450 Punkte eine schwere Erkrankung.

Der **Harvey-Bradshaw-Index (HBI)** [27] setzt sich im Vergleich zum CDAI ausschließlich aus klinischen Parametern (Allgemeinbefinden, Grad der Bauchschmerzen, Stuhlfrequenz, abdominelle Resistenzen, Komplikationen) zusammen. Gesamtwerte < 5 Punkte sprechen für eine Remission, 5-7 Punkte beschreiben eine milde, 8-16 Punkte eine moderate Erkrankung. Bei Werten > 16 Punkte ist von einer schweren Erkrankung auszugehen.

1.1.8.2 Colitis ulcerosa

Der **Mayo Score** [28] setzt sich aus der Stuhlfrequenz, rektalen Blutungen, der allgemeinen Beurteilung des Arztes sowie dem endoskopischen Befund zusammen. Jeder dieser vier Parameter kann mit bis zu drei Punkten bewertet werden. Eine Gesamtpunktzahl < 2 Punkte definiert eine Remission der Erkrankung. 3-5 Punkte weisen auf einen milden, 6-10 Punkte auf einen moderaten und 11-12 Punkte auf einen schweren Schub hin. Der **Partial Mayo Score** [28] entspricht einem vereinfachten Mayo Score, der die endoskopische Untersuchung nicht miteinbezieht und einen entsprechenden Wertebereich von 0 bis 9 Punkten aufzeigt.

Der **Clinical Activity Index (CAI)** [29] bezieht die Stuhlfrequenz, Blutbeimengungen, das Allgemeinbefinden, Bauchschmerzen, Fieber, das Vorhandensein extraintestinaler Manifestationen sowie die BSG bzw. den Hämoglobingehalt mit ein. Eine Summe > 4 Punkte spricht für eine aktive Erkrankung.

1.1.9 Therapie

In Abhängigkeit vom klinischen Verlauf und dem Auftreten von Komplikationen stellen sowohl medikamentöse als auch chirurgische Therapieverfahren Behandlungsoptionen bei CED dar.

Die medikamentöse Therapie orientiert sich sowohl beim MC als auch bei der CU an der klinischen Verlaufsform. Nichtsdestotrotz bestehen Unterschiede bezüglich der Anwendung und der Wirksamkeit der einzelnen Präparate.

Die derzeitigen therapeutischen Bemühungen bei CED konzentrieren sich auf die Behandlung der Inflammation. Die aktuellen Leitlinien empfehlen in Abhängigkeit von der Krankheitsentität sowie von Remissionsinduktion bzw. Remissionserhaltung den Einsatz von Steroiden, 5-Aminosalicylaten, Immunsuppressiva (Azathioprin/6-Mercaptopurin, Methotrexat, Ciclosporin A und Tacrolimus) und Biologika. Letztere Gruppe umfasst TNF- α -Inhibitoren (Infliximab, Adalimumab, Golimumab), monoklonale Antikörper gegen Adhäsionsmoleküle (Vedolizumab) sowie monoklonale Antikörper gegen IL-12 und IL-23 (Ustekinumab) [30, 19, 20].

Bei der CU sollte immer auch eine topische Behandlung der Schleimhaut in Form von Suppositorien, Rektalschäumen oder Klysmen in die Therapie miteinbezogen werden. Hierbei kommen 5-Aminosalicylate und Budesonid-Präparate zur Anwendung [20].

Insbesondere bei Patienten mit MC kann es bei ausgeprägtem Dünndarmbefall zu Malabsorptionsproblemen kommen. Hier kann es notwendig werden, regelmäßig Hypovitaminosen zu substituieren [31]. Die Behandlung der Anämie bei CED-Patienten setzt eine Abklärung der zugrunde liegenden Ätiologie voraus. Neben dem Blutverlust über den Gastrointestinaltrakt rücken sowohl die inflammationsbedingte Eisenverwertungsstörung als auch krankheitsbedingte Mangelzustände in den Mittelpunkt der therapeutischen Entscheidung [32].

Die chirurgische Therapie ist bei fortbestehenden bzw. refraktären Symptomen oder Komplikationen trotz medikamentöser Behandlung indiziert. Es werden verschiedene Operationsverfahren in Abhängigkeit von Krankheitsbild, Krankheitsschwere und bestehenden Komplikationen angewendet [19, 20].

1.1.10 Pathogenese

Das Verständnis für die Entstehung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen hat in den letzten Jahren insofern einen großen Paradigmenwechsel erfahren, als dass diese nicht mehr als eine reine Autoimmunkrankheit, sondern vielmehr als ein multifaktorielles Geschehen verstanden werden.

Nach dem heutigen Kenntnisstand spielen sowohl ein Barrieredefekt der intestinalen Mukosa als auch eine gestörte Toleranz gegenüber der intestinalen Mikrobiota und nicht zuletzt ein gestörtes Zusammenspiel zwischen dem angeborenen und dem erworbenen Immunsystem eine tragende Rolle in der Ätiologie der CED.

1.1.10.1 Genetik und antimikrobielle Peptide

Aus den gewonnen Erkenntnissen durch genomweite Assoziationsstudien konnten bisher 71 Suszeptibilitätsloci für MC und 47 Suszeptibilitätsloci für CU aufgedeckt werden, von denen 28 Gene mit beiden Krankheitsformen der CED assoziiert sind [33, 34]. Dass sich jedoch lediglich 23 bzw. 16 % der Vererbbarkeit von MC und CU dadurch begründen lassen [33, 34], könnte darauf hindeuten, dass nicht jedem spezifischen Krankheitsverlauf ein einzelnes Gen zugrunde liegen muss, sondern vielmehr von einer Gen-Gen-Interaktion bekannter Gene auszugehen ist [35, 36].

Spezifisch für den MC und zugleich repräsentativ für die angeborene Immunabwehr sind sowohl das NOD2-Gen (nucleotide-binding oligomerization domain 2) als auch die Autophagiegene ATG16L1 (autophagy related 16-like 1), IRGM (immunity-related GTPase family M protein) und LRRK2 (leucine-rich repeat kinase 2) [35, 37].

Bei der CU wurden dem gegenüber Gene nachgewiesen, die die epitheliale Barrierefunktion bestimmen. Hierbei handelt es sich u. a. um die Gene ECM1 (extracellular matrix protein 1) und HNF4A (hepatocyte nuclear factor 4 alpha) [38, 39].

An dieser Stelle ist hervorzuheben, dass nicht die Gene allein, sondern epigenetische Veränderungen wie DNA-Methylierung, Histonmodifikationen oder die Bildung von sog. microRNAs ebenfalls an der Entstehung bzw. Entfaltung der Inflammation beteiligt sind [40, 41].

Einen wesentlichen Beitrag in der Abwehr gegenüber der intestinalen Mikrobiota spielen die antimikrobiellen Peptide (AMP). Beim MC des Dünndarms dominieren die in den Panethzellen synthetisierten α -Defensine HD5 und 6, deren Sekretion durch NOD2 induziert wird. NOD2 ist ein intrazellulär gelegener Rezeptor, der u. a. von Panethzellen in hohem Ausmaß exprimiert wird. Fremdstoffe im angeborenen Immunsystem, vor allem das bakterielle Muramylpeptid, stellen Liganden dieses Rezeptors dar. Durch eine Mutation des NOD2 (CARD15)-Gens auf Chromosom 16 kommt es zu einer verminderten Aktivierung des NF- κ B-Signalweges und zu einer verminderten Synthese von HD5 und 6 in den Panethzellen [42, 43]. Homozygote Träger des mutierten Gens haben ein 20- bis 40-fach erhöhtes Risiko an einem MC zu erkranken [44].

Beim MC des Dickdarms rücken hingegen die humanen β -Defensine hBD2-4 in den Fokus des Geschehens. Diese und auch die defensinähnlichen Moleküle Elafin, SLPI und das Cathelicidin LL37 werden bei Patienten mit MC vermindert exprimiert [45].

Neben Mutationen im CARD15-Gen (caspase recruitment domain family member 15), wird davon ausgegangen, dass dem α -Defensinmangel bei MC eine gestörte Differenzierung der Panethzelle zugrunde liegt. Diese beruht auf einem Defekt des Transkriptionsfaktors TCF4, der über die WNT-Signalkaskade die Ausdifferenzierung der Panethzelle aus der intestinalen Stammzelle wie auch die Expression der α -Defensine HD5 und 6 zu regulieren vermag [46]. Das Epithel mit der darauf liegenden Mucinschicht bildet einen weiteren Baustein der intestinalen Barriere. Bedingt durch eine gestörte Becherzellendifferenzierung aus intestinalen Stamm- und Progenitorzellen weist die Mucinschicht bei CU eine wesentliche Ausdünnung mit einem verminderten Gehalt an Mucin auf. Dies hat eine verminderte Bindungskapazität der β -Defensine und somit eine Einschränkung in der physikalischen als auch in der chemischen Barrierefunktion der Mucinschicht zur Folge [47].

Die Mucinschicht besteht in der Regel aus zwei Kompartimenten, dem inneren (50-100 μm , keimfrei, hohe AMP-Dichte) und dem äußeren (700-800 μm , keimarm, geringere AMP-Dichte) Kompartiment [48, 49]. Beobachtungen haben gezeigt, dass im rektalen Schleim von CU-Patienten der Gehalt an Phosphatidylcholin als Bestandteil der Barriere im Vergleich zu MC-Patienten und Kontrollpersonen um bis zu ca. 70 % vermindert ist [50].

In diesem Zusammenhang sollte die Rolle der sog. tight junctions an der Aufrechterhaltung der Barriere-Integrität nicht unerwähnt bleiben. Strukturelle Defekte dieser Zellverbindungen erleichtern Antigenen das Überwinden der einschichtigen epithelialen Barriere und bedingen einen erhöhten Ionen- und Wasserverlust [51].

1.1.10.2 Umweltfaktoren und Mikrobiom – „En-vironment und In-vironment“

Die zunehmende Inzidenz und Prävalenz der CED in den letzten Jahrzehnten, vor allem in den industrialisierten Ländern, lässt den Schluss zu, dass diese nicht allein genetisch begründbar, sondern vielmehr als Ausdruck veränderter Umweltfaktoren anzusehen sind.

Dabei rücken Faktoren wie Ernährungsumstellungen (faserarme und fettreiche Ernährung), das Rauchverhalten, der Rückgang der Infektionsrate durch den Einsatz von Antibiotika und die verbesserten Hygienebedingungen, die Kühlung von Lebensmitteln sowie deren industrielle Herstellung in den Mittelpunkt des Interesses [52].

Aus Zwillingsstudien geht hervor, dass die Mikroflora eines Menschen von dessen genetischer Konstitution bestimmt wird, Umweltfaktoren diese jedoch ebenfalls beeinflussen [53].

Es ist davon auszugehen, dass nicht ein einziger Faktor, sondern das Zusammenspiel diverser Aspekte des heutigen Lebensstils den zunehmenden Krankheitsanstieg zu triggern vermag.

Den Erkenntnissen des MetaHIT-Projekts (metagenomics of human intestinal tract) zum gastrointestinalen Mikrobiom zufolge wurden mehr als 1.000 unterschiedliche Bakterienspezies identifiziert. Davon beherbergt jeder Mensch mindestens 160. Verglichen mit den 20.000 Genen des Menschen können dem Mikrobiom ca. 3,3 Millionen Gene zugerechnet werden. Dieses Zahlenverhältnis verdeutlicht, welcher immensen genetischen Last der menschliche Darm ausgesetzt ist [54].

Es konnte außerdem gezeigt werden, dass das Mikrobiom von MC- und CU-Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen eine reduzierte Diversität aufweist [55].

Zwischen den Bakterien und ihrem Wirt, dem Menschen, besteht größtenteils ein symbiotisches Verhältnis, das sich im Laufe der Evolution gebildet hat. Hieran ist erkennbar, dass einer Veränderung der Darmflora eine pathogenetische Bedeutung zukommen kann, zumal anhand metagenomischer Untersuchungen das Vorhandensein von 40 % der genetischen Last des Mikrobioms bei mindestens 50 % der Menschen vorzufinden ist [54]. Faktoren wie Medikamente, Ernährung und das Rauchverhalten beeinflussen die mikrobielle Zusammensetzung und führen dazu, dass diese nicht konstant bleibt. An dieser Stelle ist nicht die nominelle Zusammensetzung des Mikrobioms vorrangig, sondern vielmehr dessen funktionelle Stoffwechselkapazität. Diese äußert sich in der Bereitstellung einzelner Stoffwechselprodukte des Kohlenhydrat-, Lipid- und Aminosäurestoffwechsels, welche dem Darmepithel als Substrat dienen [56].

Über den nukleären Peroxisomen-Proliferator-aktivierten Rezeptor gamma (PPAR- γ) wird die Aktivität der Defensine gesteuert und damit die intestinale Homöostase kontrolliert. Eine Dysfunktion dieses Signalweges bewirkt Veränderungen des mikrobiellen Milieus und unterstützt die Ausbildung einer intestinalen Inflammation [57].

1.1.10.3 Interaktion zwischen angeborenem und erworbenem Immunsystem

Vor dem Hintergrund der ursprünglichen Annahme, dass den CED ein klassisches Autoimmungeschehen zugrunde liegt, hat sich inzwischen ein Paradigmenwechsel im Verständnis der CED-Entstehung etabliert. Hierbei wird die Hypothese aufgestellt, dass eine überschießende entzündliche Reaktion durch einen Defekt des angeborenen Immunsystems entsteht. Die Inflammation wird wiederum vom adaptiven Immunsystem verstärkt bzw. aufrechterhalten [58].

Die bereits erläuterte Schutzfunktion der Epithelschicht und insbesondere der darauf liegenden Mucinschicht mit den darin enthaltenen AMP entspricht den physikalisch-biochemischen Mechanismen der angeborenen Abwehr. Störungen dieser Barriere bedingen eine verstärkte Translokation von Bakterien (Abb. 1). Das Fettgewebe an der äußeren Begrenzung der Darmwand bildet eine weitere Barriere. Dieses ist charakteristischerweise beim MC hypertrophiert (Abb. 1) [59]. Durch die Adipozyten kommt es zu einer Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine und Makrophagen-stimulierender Faktoren, durch die die Infiltration proinflammatorischer Makrophagen unterhalten wird (Abb. 1) [60].

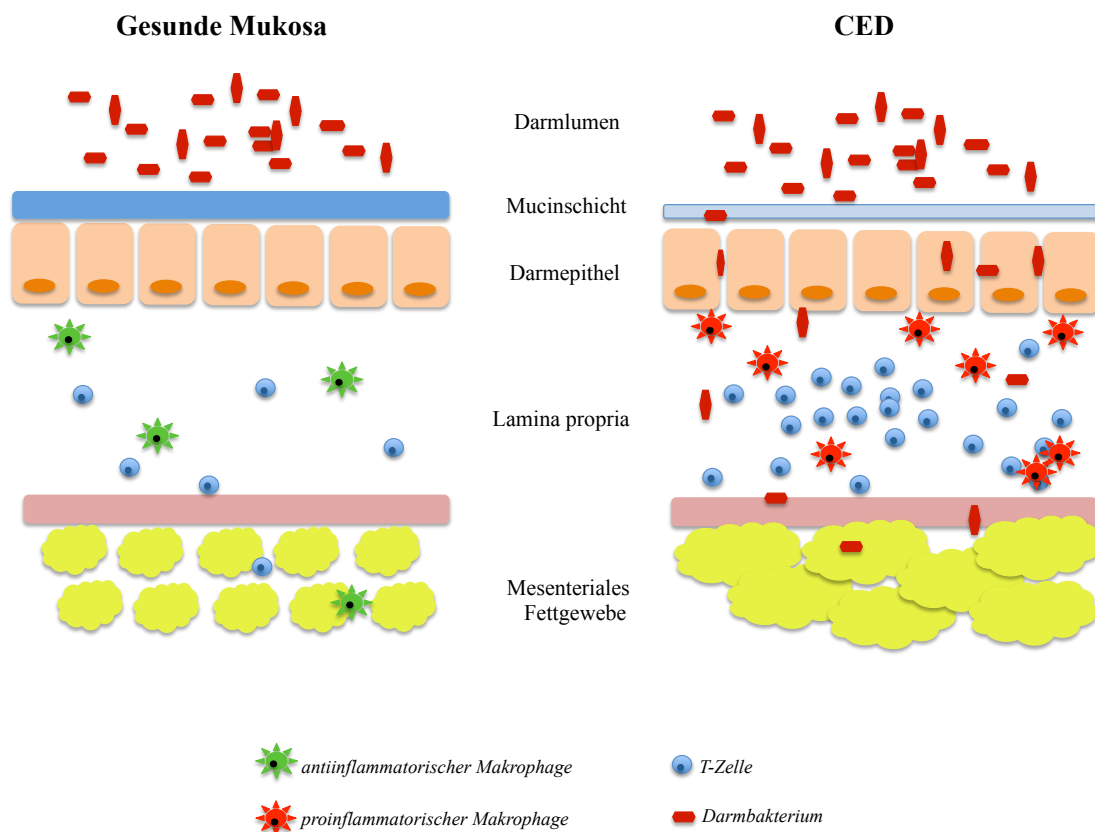


Abb. 1: Vergleich der Immunzellen im Bereich der Lamina propria bei Gesunden und CED-Patienten. Schematische Darstellung der Darmwand bei Gesunden und bei Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung. Veranschaulichung der verschiedenen Kompartimente (intestinale Mikrobiota, epitheliale Barriere mit Mucinschicht sowie Immunzellen der Lamina propria und Fettgewebe). Modifizierte Darstellung nach Siegmund 2014 [61].

Durch die Ausbildung spezieller Rezeptoren, den PRR (pattern recognition receptors), bilden Epithelzellen, Makrophagen und dendritische Zellen (DC) einen wesentlichen Bestandteil der zellulären Komponente der angeborenen Immunantwort. Die Erkennung sog. PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) als Folge der Konfrontation mit einer immensen

Bakterienlast nimmt Einfluss auf das Darmepithel sowie auf die Modulation der Rezeptorexpression. Neben den PAMPs sind außerdem die DAMPs (damage-associated molecular patterns) zu erwähnen. Zu den DAMPs zählen beispielsweise DNA und ATP, die im Rahmen von Zellnekrose ins Gewebe freigesetzt werden und somit eine sog. „sterile Entzündung“ auslösen. Das Fortschreiten des entzündlichen Prozesses bei CED wird schließlich durch den verstärkten Zelluntergang sowie durch die vermehrte Konfrontation mit der intestinalen Mikrobiota unterhalten [62].

Im Bereich der Lamina propria bei CED und zusätzlich in der Submukosa bei MC laufen diverse Prozesse zwischen dem angeborenen und dem erworbenen Immunsystem unter Einflussnahme der Mikrobiota wie auch der Nahrungsbestandteile ab. Diese Prozesse sind in ihrer Komplexität lediglich teilweise entschlüsselt.

Die antigenpräsentierenden Zellen (APC), nämlich die Makrophagen und DC, sind ein fester Bestandteil der Darmbarriere. Die subepithelial liegenden APC bei Gesunden weisen einen antiinflammatorischen Typus auf und spielen damit eine tragende Rolle in der Aufrechterhaltung des mukosalen Gleichgewichts, wohingegen diese bei CED einen Verlust ihrer antiinflammatorischen Eigenschaften aufweisen (Abb. 1). In der Folge kommt es als Reaktion auf die eindringenden Bakterien bzw. deren Bestandteile zu einer überschießenden Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine wie IL-6, IL-23 und TNF- α [63].

Die Interaktion zwischen APC und B- bzw. T-Zellen bildet das Bindeglied zwischen angeborener und adaptiver Immunantwort.

In Anlehnung an das von Matsushima et al. [64] beschriebene Pathogenesemodell stellt Fiocchi [65] die Hypothese auf, dass ein intaktes Mikrobiom tolerogene DC anregt, die wiederum eine Differenzierung von naiven T-Zellen zu FoxP3⁺ (forkhead box P3) CD25⁺ regulatorischen Zellen (T_{Reg}) vermitteln und dadurch eine „physiologische Entzündung“ unterstützen. Im Gegensatz dazu begünstigt die Anregung DC durch fremde Antigene, Pathogene oder ein durch Antibiotika verändertes Mikrobiom unter dem Einfluss proinflammatorischer Zytokine die Differenzierung von naiven T-Zellen zu Th1-, Th2- oder Th17-Zellen, die zur Ausbildung einer „pathologischen Entzündung“ führen.

In welche Richtung die T-Zelldifferenzierung stattfindet, ist abhängig von den Zytokinen, die zunächst im Rahmen der angeborenen Immunantwort freigesetzt werden. Der MC ist beispielsweise durch eine Th1-Zellantwort gekennzeichnet, die durch INF- γ und IL-12 induziert wird [66].

Im Gegensatz dazu kommt es bei der CU zu einer atypischen Th2-Differenzierung. Durch die Wirkung von IL-6, IL-23 und TGF- β entwickeln sich vermehrt Th17-Zellen [67].

1.1.10.4 Rolle des Tryptophanstoffwechsels und Interleukin-22

Ein wesentliches Bindeglied der Immunregulation ist der Aryl-Hydrocarbon-Rezeptor (AhR). Bei diesem Rezeptor handelt es sich um einen zytosolischen, ligandengesteuerten Transkriptionsfaktor, der an diversen biologischen Zellprozessen beteiligt ist, insbesondere an der zellulären Differenzierung und Proliferation von T_{Reg}- und Th17-Zellen sowie der Aktivierung von ILC3 (innate lymphoid cells 3) zur Produktion von IL-22 [68, 69, 70]. Eine Vielzahl unterschiedlicher Liganden bindet an den AhR. Hierzu zählen u. a. Indolderivate sowie die über den Kynureninstoffwechselweg entstehenden Tryptophanmetaboliten, u. a. Kynurenin [71, 72]. Aus der Gruppe der Indolderivate ist das Stoffwechselprodukt Indol-3-aldehyd der Laktobazillen hervorzuheben. Hierbei bildet die essentielle Aminosäure Tryptophan die wesentliche Energiequelle der Laktobazillen (Abb. 2A) [70, 72]. Durch die Aktivierung des AhR der ILC3 über das durch Laktobazillus aus Tryptophan synthetisierte Indol-3-aldehyd kommt es zu einer Sekretion von IL-22 (Abb. 2A) [70]. Dieses Zytokin ist an der Aufrechterhaltung des Gleichgewichts zwischen dem Immunsystem und der intestinalen Mikrobiota beteiligt [73]. Einerseits vermittelt IL-22 eine Hemmung der Vermehrung der SFB (segmented filamentous bacteria), die an der Aktivierung der Th17-Zellen beteiligt sind. Andererseits bewirkt IL-22 auf der Ebene des Darmepithels eine Aktivierung von STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3). Dies führt zusammen mit IL-17A zur Bildung von AMP. Somit besitzt IL-22 eine tragende Rolle in der Kontrolle der Immuntoleranz gegenüber kommensalen Bakterien sowie der Zusammensetzung der Darmmikrobiota [70].

Auch die Ergebnisse von Lamas et al. [74] bringen die bedeutende Rolle von IL-22 als krankheitslimitierendes Zytokin im Mausmodell hervor: CARD9^{-/-} Mäuse weisen im Vergleich zu Mäusen vom Wildtyp eine höhere Anfälligkeit für die Entwicklung einer Kolitis auf, was die Arbeitsgruppe mit der fehlenden Metabolisierung von Tryptophan und der daraus resultierenden fehlenden Aktivierung des AhR in Zusammenhang bringt.

Hinsichtlich des Metabolismus der essentiellen Aminosäure Tryptophan wird ca. 1 % des aufgenommenen Tryptophans zu Serotonin umgewandelt. Weitere 4-6 % werden, wie oben bereits beschrieben, bakteriell verwertet [75]. Die Aufnahme von Tryptophan über das Darmepithel wird durch das Adenosin-Converting-Enzym 2 (ACE2) reguliert. Dieses wiederum ist notwendig für die Expression des neutralen Aminosäuretransporters B0AT1 im Dünndarm [76].

Der Großteil des mit der Nahrung aufgenommenen Tryptophans, nämlich mehr als 95 %, wird über den Kynureninstoffwechselweg metabolisiert [75]. Im Vordergrund steht hierbei die Aktivität der Indolamin-2,3-Dioxygenase 1 (IDO1) [77, 78, 79].

Die IDO1 wird von Zellen des angeborenen Immunsystems und Darmepithelzellen exprimiert [80]. Dieses Enzyms besitzt verschiedene Indolaminderivate als Substrat, u. a. Tryptophan [81].

Der Kynureninstoffwechselweg wird sowohl über IFN- γ , IL-1 und TNF- α als auch über Lipopolysaccharide induziert bzw. unterhalten [82, 83].

Es wurde beobachtet, dass die IDO1 exprimierenden CD103⁺ dendritischen Zellen die Konversion der T_{Reg}-Zellen durch eine Suppression der Th1-/Th17-Differenzierung bewirken [84]. Ein Shift der Th17- Zellen zu T_{Reg}-Zellen mit entsprechender Veränderung der Expression der jeweils spezifischen Transkriptionsfaktoren ROR γ t (retinoid-related orphan receptor gamma t) und FoxP3 vermittelt die gesteigerte orale Toleranz und Herunterregulierung der entzündlichen Aktivität (Abb. 2B) [70].

Der Abbau von Tryptophan zu Kynurenin, der insbesondere während entzündlicher Vorgänge zu beobachten ist, stellt einen wichtigen Mechanismus dar, in dessen Folge es zu einer Schwächung der mukosalen Immunität und Barrierefunktion kommen kann. Hierbei korrelieren sowohl der Tryptophanspiegel als auch das Kynurenin-Tryptophan-Verhältnis, das die Aktivität der IDO1 widerspiegelt, mit der entzündlichen Aktivität [80].

In Anlehnung an die in diesem Kapitel beschriebenen Hintergründe konnte die Arbeitsgruppe um Hashimoto et al. [85] schließlich zeigen, dass es bei Tryptophan-defizienten Mäusen zu einer Aggravation Dextran-Natriumsulfat (DSS)-induzierter Kolitiden, einem erhöhten Gewichtsverlust und reduzierten Spiegeln an AMP im Darm kommt. Analog hierzu fördert die Gabe von Tryptophan oder dessen aus dem Abbau über Kynurenin hervorgehenden Metaboliten Nicotinamid die Bildung von AMP, was eine Besserung der Colitis nach sich zieht.

Ähnliche Erkenntnisse gewannen auch Bettenworth et al. [86], die entzündungshemmende Effekte des Tryptophanmetaboliten Nicotinamid auf bakteriell- und DSS-induzierte Kolitiden in Mäusen aufdecken konnten.

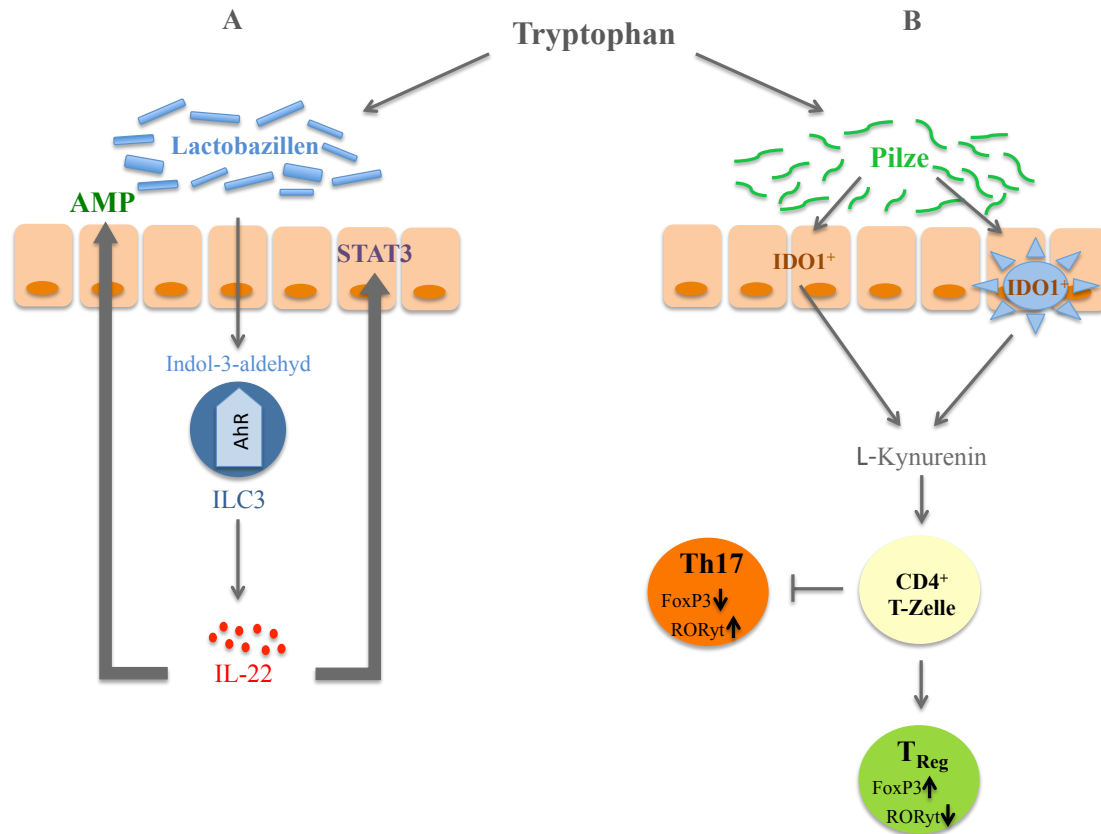


Abb. 2: Die Rolle der IDO1 und des AhR in der Mukosa.

(A) Umwandlung von Tryptophan zu Indol-3-aldehyd und Aryl-Hydrocarbon-Rezeptor (AhR)-vermittelte Ausschüttung von IL-22 durch ILC3 mit konsekutiver Bildung antimikrobieller Peptide und Aktivierung von STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3) (B) Aktivierung der Indolamin-2,3-Dioxygenase 1 (IDO1) in tolerogenen dendritischen Zellen sowie epithelialen Zellen als Zeichen antifungaler Immunität mit folgender Induktion von T-regulatorischen Zellen (T_{Reg}) und Hemmung der T-Helferzellen (Th1) über die Transkription von FoxP3 (forkhead box P3) und die Suppression von RORγT (RAR-related orphan receptor gamma). Modifizierte Darstellung nach Romani et al. 2014 [70].

1.2 Ziele der Arbeit

- In Anlehnung an die erarbeiteten Zusammenhänge des Tryptophanstoffwechsels im Mausmodell soll untersucht werden, ob bei Patienten mit CED ein Tryptophanmangel vorliegt.
- Es sollen die Einflussfaktoren des Tryptophanstoffwechsels bei CED-Patienten herausgearbeitet werden.
- Es soll aufgezeigt werden, mit welchen klinischen und laborchemischen Parametern der Tryptophanspiegel im Serum von CED-Patienten korreliert, um dessen klinische Relevanz zu evaluieren.
- Es soll herausgearbeitet werden, inwieweit Tryptophan als laborchemischer Marker in der Diagnostik bei CED genutzt werden kann.

2 Methodik

2.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv stammt aus der Ambulanz für chronisch entzündliche Darmerkrankungen der Klinik für Innere Medizin I des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein in Kiel aus dem Zeitraum zwischen Mai 2013 und Juli 2014.

Die gesicherte Diagnose einer CED stellte das wesentliche Kriterium zur Aufnahme in die Studie dar.

Insgesamt wurden 846 Probanden zwischen 17 und 81 Jahren in die Analyse einbezogen. Hierbei waren 555 Probanden CED-Patienten und insgesamt 291 Probanden (männlich: 182; weiblich: 109) gesunde Blutspender. Von den 555 CED-Patienten waren 320 Patienten an einem MC und 203 Patienten an einer CU erkrankt. Den übrigen 32 Patienten wurde die Diagnose einer CI zugeordnet. Für 432 der 555 Patienten lag mehr als ein Besuchszeitpunkt vor. Hinsichtlich der Geschlechterverteilung waren 244 Patienten männlich und 311 Patienten weiblich.

2.1.1 Votum der Ethikkommission

Das Projekt wurde von der Ethikkommission zustimmend begutachtet (AZ: D 489/14).

2.2 Datenverarbeitung

Im Rahmen ihrer Vorstellung in der Ambulanz für chronisch entzündliche Darmerkrankungen erhielten die Patienten eine routinemäßige Blutentnahme, bei der auch der Tryptophanspiegel [$\mu\text{mol/l}$] gemessen wurde.

Zur Erfassung der Parameter, deren Wechselbeziehung zum Tryptophanwert eines Patienten überprüft werden sollte, wurde eine Tabelle im Excel-Format erstellt.

Die einbezogenen Daten wurden den elektronischen Akten der CED-Ambulanz entnommen. Neben den Laborparametern boten die elektronisch gesicherten Patientenakten Auskunft über die aktuelle Anamnese, die in Form von standardisierten Anamnesebögen vorlag. Außerdem wurden die Befunde der endoskopischen, sonographischen und radiologischen Untersuchungen wie auch die Befunde aus der Pathologie und der Mikrobiologie mit in die Tabelle einbezogen. Des Weiteren wurde die Krankheitsaktivität mithilfe der in der Einleitung beschriebenen Aktivitätsindizes bestimmt. Schließlich wurden insgesamt 54 Parameter ausgewählt und in der Excel-Tabelle aufgeführt.

Zunächst erfolgte die Analyse der Beziehung zwischen Tryptophanspiegel und

Krankheitsstatus in zwei unabhängigen Kohorten. Die erste Teilanalyse berücksichtigte 258 CED-Patienten (MC: n = 172; CU: n = 73; CI: n = 13) und 100 Kontrollen. Die zweite Teilanalyse umfasste 297 CED-Patienten (MC: n = 148; CU: n = 130; CI: n = 19) und 191 Kontrollen. Nach Bestätigung der Ergebnisse der ersten Teilanalyse durch die zweite Teilanalyse wurden beide Kohorten in einer Gesamtanalyse zusammengeführt (MC: n = 320; CU: n = 203; CI: n = 32; Kontrollen = 291).

Darüber hinaus wurden für die Bestimmung der Metaboliten entlang des Tryptophanabbauweges 81 MC- und 67 CU-Patienten aus dem Hauptdatensatz ausgewählt, bei denen jeweils bei einem ambulanten Besuch eine hohe Entzündungsaktivität der CED sowie bei einem weiteren Besuch eine niedrige Krankheitsaktivität/Remission vorlag. Definiert wurde die Krankheitsaktivität mithilfe des CRP und/oder der Aktivitätsindizes (HBI, CDAI, CAI) unter Berücksichtigung der in der Einleitung beschriebenen Punktegrenzen. In dieser Analyse wurden die Konzentrationen der Metaboliten Kynurenin (KYN), 3-Hydroxykynurenin (3-HK), Kynureninsäure (KYA), Anthranilsäure (ANT), Xanthurensäure (XAN), Picolinsäure (PIC), Chinaldinsäure (QUD) und Chinolinsäure (QUI) in der Einheit ng/ml bestimmt.

Weiterhin wurden zur Messung der IL-22-Konzentration 28 Patienten (MC: n = 17 und CU: n = 11) aus dem Hauptdatensatz ausgewählt, bei denen analog zur Metabolitenanalyse zwei ambulante Besuche mit entsprechender Krankheitsaktivität vorlagen.

2.3 Bestimmung der Tryptophankonzentration

Insgesamt wurde bei 555 Patienten (320 MC-, 203 CU- und 32 CI-Patienten) und 291 Kontrollpersonen die Tryptophankonzentration bestimmt.

Der Tryptophanspiegel im Serum wurde unter Verwendung eines IVD-CE-zertifizierten HPLC-Kits (High-Performance-Liquid-Chromatography-Kit) bestimmt (ClinRep® Phenylalanin, Tyrosin und Tryptophan Komplettkit, RECIPE Chemicals + Instruments GmbH).

Zur Probenvorbereitung wurden 50 µl Patientenserum (oder Kalibrator/Kontrolle, im RECIPE-Kit enthalten) in ein Probenvorbereitungsgefäß (im RECIPE-Kit enthalten), das 500 µl Protein-Fällungsreagenz und einen internen Standard enthielt, pipettiert. Nach Durchmischung für 5 Sekunden mittels Vortex-Mischer wurde die Probe für 15 Minuten bei 4 °C inkubiert. Die Probe wurde für 5 Minuten bei 10.000 x g zentrifugiert. Der Überstand wurde in ein Mikrogefäß überführt und 20 µl wurden über den Autosampler in die HPLC injiziert.

Das HPLC-System (VWR-Hitachi) war mit einer Pumpe (Chromaster 5110), einem Autosampler (Chromaster 5210), einem Säulenofen (Chromaster 5310) und einem Diodenarray-Detektor (Chromaster 5430) ausgestattet. Für die Systemsteuerung, die Datenerfassung und -verarbeitung wurde die Chromaster System Manager Software eingesetzt. Als Trennsäule kam eine RP18-Phase zum Einsatz (125 mm, 4 mm ID). Der Säulenofen wurde auf 30 °C gehalten. Die Trennung erfolgte isokratisch bei einer konstanten Flussrate von 1 ml/min mit phosphatgepuffertem Acetonitril (im RECIPE-Kit) als mobiler Phase. Das Tryptophan wurde bei einer festen Wellenlänge von 214 nm detektiert. Als interner Standard (ISTD) wurde ein nicht-endogenes Tyrosin-Derivat (im RECIPE-Kit) verwendet. Die Standardkurven wurden unter Verwendung einer Ein-Punkt-Kalibrierung mit Mittelwertbestimmung erstellt. Die Retentionszeiten für den ISTD und das Tryptophan betrugen 4,93 bzw. 6,45 Minuten.

Die Messungen erfolgten in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. F. Thieme im Institut für Klinische Chemie in Kiel (Direktor Prof. Dr. Junker).

2.4 Messung der Tryptophanmetaboliten

In der Metabolitenanalyse wurden 148 Patienten (81 MC- und 67 CU-Patienten) und 100 Kontrollpersonen berücksichtigt.

Probenextraktion

Zur Probenvorbereitung wurde ein Gesamtvolumen von jeweils 300 µl Serum benötigt. Die Analyten wurden aus den Proben, Standards und Qualitätskontrollproben durch Zugabe von 50 µl 2.0 M Harnstoff und 50 µl interner Standardlösung, die KYNA-D5, PIC-D4 und TRP-D5 enthielt, extrahiert. Daraufhin wurden Matrixbestandteile, wie z. B. Proteine, durch die Zugabe von Methanol/Ethanol im ersten Schritt und Acetonitril in einem zweiten Schritt ausgefällt. Der Überstand wurde zu gleichen Teilen auf zwei Reagiergefäße aufgeteilt, die separat eingedampft wurden. Ein Aliquot wurde direkt mit mobiler Phase rekonstituiert und analysiert, während das zweite Aliquot durch Zugabe von HCl/Butanol derivatisiert wurde. Die derivatisierten Analyten wurden erneut eingedampft und anschließend in mobiler Phase aufgelöst und analysiert. Die Derivatisierung war für die Analyse von 3-Hydroxykynurenin, Chinolinsäure und Picolinsäure nötig, da die entstandenen Butylester auf der chromatographischen Säule besser retardiert und somit analysiert werden konnten. Alle weiteren Substanzen konnten underivatisiert gemessen werden.

Chromatographie

Je 7,5 µl der aufgearbeiteten Proben, Standards und Qualitätskontrollproben wurden in das LC-MS/MS-System injiziert. 3-Hydroxykynurenin, Chinolinsäure und Picolinsäure wurden mithilfe der derivatisierten Probe bestimmt, während alle anderen Analyten-Werte der nicht derivatisierten Probe entnommen wurden. Für die chromatographische Trennung wurde ein Gradient mit einer Gesamtdauer von 7,5 Minuten verwendet. Dabei bestand die mobile Phase A aus 0,1 % Ameisensäure und 0,01 % Perfluorbuttersäure in Wasser, die mobile Phase B aus Methanol. Die Flussrate betrug 0,25 ml/min und die Säulentemperatur 30,0 °C. Die Analyten eluierten zwischen 3,1 und 6,0 Minuten.

Massenspektrometrie

Das Xevo Triple Quadrupol Massenspektrometer arbeitete im positiven Elektrospray-Ionisations-Modus (ESI+) bei atmosphärischem Druck. Die Einstellungen der Ionenquelle werden im Folgenden genannt:

Capillary Voltage: 1,00 kV; Desolvation Temperature: 650 °C; Source Temperature: 150 °C; Desolvation Gas: Stickstoff, API Gas Flow rate: 1200 l/h; Argon wurde als Kollisionsgas verwendet (0,15 ml/min). Die Analyten und internen Standards wurden unter Verwendung der Multi Reaction Monitoring (MRM) Technik quantifiziert. Die Analyse, Datenerfassung und Datenverarbeitung erfolgten mithilfe der MassLynx V4.1 Software (Waters, Milford, USA).

LC-MS/MS-System

Das LC-MS/MS-System bestand aus einer UPLC und einem daran gekoppelten Xevo TQ MS Triple Quadrupol Massenspektrometer ausgestattet mit einer Z-Spray ESI-Quelle (Waters Corp., Milford, MA, US). Die chromatographische Trennung erfolgte mittels einer Kinetex XB-C18, 2,6 µm, 2,1 x 150 mm Säule (Phenomenex, Torrance, California, USA).

Standards und Kontrollproben

Tryptophan, Kynurenin, 3-Hydroxykynurenin, Kynureninsäure, Anthranilsäure, 3-Hydroxyanthranilsäure, Xanthurensäure, Picolinsäure, Chinaldinsäure, Chinolinsäure und 5-Hydroxytryptophan wurden von Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA) erworben. Aus jeder Substanz wurde eine Stammlösung durch exaktes Einwiegen hergestellt.

Durch die Zugabe von definierten Volumina aus den Stammlösungen zu menschlichem Serum wurden Standards und Qualitätskontrollproben hergestellt. Die Qualitätskontrollproben wurden parallel zu den Patientenproben analysiert, um Schwankungen zu verfolgen oder ggf. Fehler zu erkennen.

Chemikalien

Die Reagenzien für die Proteinfällung, die Derivatisierung und die Chromatographie wurden über die Firma Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA) und Biosolve (Valkenswaard, NL) bezogen.

Die Messungen erfolgten in Kooperation mit der Arbeitsgruppe um Prof. Dr. Schwarz an der Ludwig-Maximilians-Universität München.

2.5 Interleukin-22-Messung

Insgesamt wurde bei 28 Patienten (17 MC- und 11 CU-Patienten) die Interleukin-22-Konzentration bestimmt.

Zur Bestimmung der Interleukin-22-Konzentration wurde eine quantitative Immunoassay-Technik mittels eines kommerziellen Sandwich-ELISA (Quantikine ELISA Human IL-22, R&D Systems D2200) verwendet.

Alle Schritte wurden nach Herstellerangaben durchgeführt. Zur Herstellung von 500 ml Waschpuffer wurden 20 ml Waschpufferkonzentrat zu 480 ml deionisiertem Wasser hinzugegeben. Die Farbreagenzien A (12 ml stabilisiertes Wasserstoffperoxid) und B (12 ml stabilisiertes Tetramethylbenzidin) wurden 15 min vor Gebrauch zu gleichen Anteilen zur Substratlösung vermengt und vor Lichteinstrahlung geschützt. 200 µl der Substratlösung wurden pro Vertiefung der Mikrotiterplatte verwendet.

Der IL-22 Standard (5 ng gefriergetrocknetes rekombinantes humanes IL-22) wurde mit 1,0 ml deionisiertem Wasser rekonstituiert, woraus eine Stammlösung mit einer Konzentration von 5000 pg/ml hervorging. Anschließend wurde lt. Herstellerangaben eine serielle 1:2 Verdünnungsreihe über sieben Stufen mit Calibrator Diluent RD6-10 mit einer Startkonzentration von 1000 pg/ml hergestellt. Calibrator Diluent RD6-10 diente als Nullstandard (0 pg/ml). Vor Gebrauch wurden alle Reagenzien und Proben auf Raumtemperatur gebracht. Es wurden 100 µl des Assay Diluent RD1-88 in jede Vertiefung der IL-22-Mikrotiterplatte (96 Vertiefungen, beschichtet mit einem für menschliches IL-22 spezifischen monoklonalen Antikörper) pipettiert. Anschließend wurden 100 µl Standardlösung bzw. Patientenserum hinzugefügt, die Platte mit einer Klebefolie abgedeckt und einer zweistündigen Inkubation bei Raumtemperatur unterzogen. Nach viermaligem Auswaschen aller ungebundenen Substanzen mithilfe des Waschpuffers (400 µl) wurden 200 µl IL-22-Konjugat (ein für menschliches IL-22 spezifischer monoklonaler Antikörper, konjugiert mit „Meerrettich-Peroxidase“) pro Vertiefung hinzugegeben und die Mikrotiterplatte erneut mit einer Klebefolie abgedeckt und einer zweistündigen Inkubation bei Raumtemperatur unterzogen. Anschließend wurden nach nochmaligem Auswaschen 200 µl Substratlösung hinzugefügt und die Platte für 30 Minuten lichtgeschützt bei Raumtemperatur inkubiert. Schließlich wurden 50 µl Stopplösung (2 N Schwefelsäure) in jede Vertiefung gegeben, woraufhin ein Farbumschlag von blau zu gelb zu beobachten war. Die Messungen

zur Bestimmung der optischen Dichte wurden im Tecan Infinite M200 PRO multimode microplate reader bei einer Wellenlänge von 450 nm durchgeführt. Als Korrekturwellenlänge wurden 540 nm verwendet. Der Messwert der Korrekturwellenlänge wurde vom Messwert bei 450 nm subtrahiert und diese Differenz für die Konzentrationsbestimmung verwendet. Der Mittelwert der doppelt durchgeführten Messung des Nullstandards wurde vom Mittelwert der doppelt bestimmten Messwerte für Standards und Patientenseren subtrahiert. Es wurde eine Standardkurve erstellt, indem die Standardkonzentrationen gegen die entsprechenden Messwerte für die optische Dichte aufgetragen und mittels des Programms „Excel“ eine polynomische Ausgleichskurve erstellt wurde. Die Funktion dieser Standardkurve wurde zur Berechnung der IL-22-Konzentrationen im Patientenserum herangezogen.

Die IL-22-Messung wurde in Kiel im Institut für Klinische Molekularbiologie (Arbeitsgruppe um Prof. Dr. Rosenstiel) durchgeführt.

2.6 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse sah vor, die Tryptophanspiegel von Patienten mit CED, genauer MC, CU und CI, zu untersuchen. Es sollten die Abhängigkeiten zwischen laborchemischen sowie klinischen Parametern und dem Tryptophanspiegel untersucht werden.

In den ersten beiden Teilanalysen wurden für jeden Patienten die Daten des ersten Besuchszeitpunktes berücksichtigt. Hierbei wurden in jeder Kohorte separat die Tryptophanwerte des ersten Besuchszeitpunktes zwischen CED-Patienten und gesunden Kontrollen mit einem Wilcoxon-Test verglichen. Nach Bestätigung der Ergebnisse der ersten Analyse durch den zweiten Analyseansatz wurden die beiden Kohorten in einer Gesamtanalyse zusammengefasst. Hierbei wurde der Zusammenhang zwischen dem Tryptophanspiegel und quantitativen Variablen wie Alter und BMI mit dem Spearman-Rang-Korrelationskoeffizienten untersucht. Zusammenhänge mit binären Variablen wie dem Geschlecht wurden mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test analysiert. Zur Auswertung des Zusammenhangs zwischen Befallsmuster und Tryptophanspiegel wurde der Kruskal-Wallis-Test durchgeführt.

Zur Erfassung der Metaboliten entlang des Tryptophanabbauweges wurde eine Metabolitenanalyse durchgeführt. Da die Metaboliten in der Einheit ng/ml angegeben wurden, wurde der Tryptophanwert [$\mu\text{mol/l}$] analog transformiert.

Separat für beide Krankheitsentitäten wurden die entsprechenden Metabolitenkonzentrationen des aktiven und inaktiven Krankheitszustandes einander gegenübergestellt und außerdem jeweils mit den Kontrollproben verglichen. Da erstere Analyse für jeden Patienten zwei Werte nutzt, wurde ein Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest verwendet, während der andere Vergleich auf einem Wilcoxon-Rangsummentest basierte.

Bei der ergänzend erfolgten IL-22-Analyse befanden sich mehr als 50 % der IL-22-Konzentrationen unterhalb des Detektionslimits, sodass die Variable IL-22 nur in ordinalskaliert Form analysiert wurde. Hierfür wurden drei Gruppen gebildet: unterhalb des Detektionslimits, zwischen Detektionslimit und 3. Quartil, größer als 3. Quartil. Da für jeden Patienten jeweils zwei Messwerte (aktiver und inaktiver Krankheitszustand) vorlagen, wurden für die statistische Analyse der ermittelten IL-22-Konzentrationen gepaarte Wilcoxon-Tests verwendet.

Alle Tests erfolgen zweiseitig mit einem Signifikanzniveau von 5 %. Es wurde nicht für multiples Testen adjustiert.

Die Auswertungen wurden mit der Software R (Version 3.2.2) durchgeführt.

Die statistische Auswertung der in dieser Arbeit aufgeführten Daten erfolgte mit der Unterstützung von Dr. S. Szymczak aus dem Institut für Medizinische Informatik und Statistik in Kiel (Direktor Prof. Dr. M. Krawczak).

3 Ergebnisse

3.1 Erste Teilanalyse

In der ersten Teilanalyse wiesen CED-Patienten signifikant niedrigere Tryptophanspiegel auf als gesunde Kontrollen ($p < 0,001$). Unter Berücksichtigung der Krankheitsentität zeigten sich im Vergleich zu Kontrollen zwar sowohl für MC als auch für CU niedrigere Tryptophanspiegel, jedoch war dieser Zusammenhang lediglich für MC signifikant ($p < 0,001$) (Tab. 1).

Tab. 1: Erste Teilanalyse: Tryptophanspiegel in Abhängigkeit vom Krankheitsstatus.

	n1	n2	Medianunterschied	KI, u.G.	KI, o.G.	p-Wert
MC vs. Kontrollen	172	100	-6,4000	-9,2	-3,5	$2,421 \times 10^{-5}$
CU vs. Kontrollen	73	100	-3,0956	-6,5	0,3	0,0795
CED vs. Kontrollen	258	100	-5,4000	-8	-2,7	0,0001078

Dargestellt sind die Stichprobengrößen (n1 und n2), der Medianunterschied, die untere Grenze des Konfidenzintervalls (KI, u.G.) und die obere Grenze des Konfidenzintervalls (KI, o.G.) sowie der p-Wert in Abhängigkeit vom Krankheitsstatus (MC: Morbus Crohn; CU: Colitis ulcerosa; CED: chronisch entzündliche Darmerkrankungen) (Wilcoxon-Test).

3.2 Zweite Teilanalyse

In der zweiten Teilanalyse wiesen CED-Patienten signifikant niedrigere Tryptophanspiegel auf als gesunde Kontrollen ($p < 0,001$). Unter Berücksichtigung der Krankheitsentität zeigten sich im Vergleich zu Kontrollen sowohl für MC als auch für CU signifikant niedrigere Tryptophanspiegel (MC: $p < 0,001$; CU: $p < 0,05$) (Tab. 2).

Tab. 2: Zweite Teilanalyse: Tryptophanspiegel in Abhängigkeit vom Krankheitsstatus.

	n1	n2	Medianunterschied	KI, u.G.	KI, o.G.	p-Wert
MC vs. Kontrollen	148	191	-6,8000	-9,3	-4,2	$1,66 \times 10^{-7}$
CU vs. Kontrollen	130	191	-2,7000	-5,2	-0,1	0,04034
CED vs. Kontrollen	297	191	-4,8001	-6,9	-2,8	$6,512 \times 10^{-6}$

Dargestellt sind die Stichprobengrößen (n1 und n2), der Medianunterschied, die untere Grenze des Konfidenzintervalls (KI, u.G.) und die obere Grenze des Konfidenzintervalls (KI, o.G.) sowie der p-Wert in Abhängigkeit vom Krankheitsstatus (MC: Morbus Crohn; CU: Colitis ulcerosa; CED: chronisch entzündliche Darmerkrankungen) (Wilcoxon-Test).

3.3 Gesamtanalyse

Nach Zusammenführen der ersten und zweiten Kohorte ergab der Wilcoxon-Test, dass CED-Patienten signifikant niedrigere Tryptophanspiegel aufweisen als gesunde Kontrollen ($p < 0,001$). Unter Berücksichtigung der Krankheitsentität zeigte sich, dass dieser Effekt in der MC-Gruppe stärker ausgeprägt ist als in der CU-Gruppe (MC: $p < 0,001$; CU: $p < 0,01$) (Abb. 3; vgl. Anhang, Tab. 1).

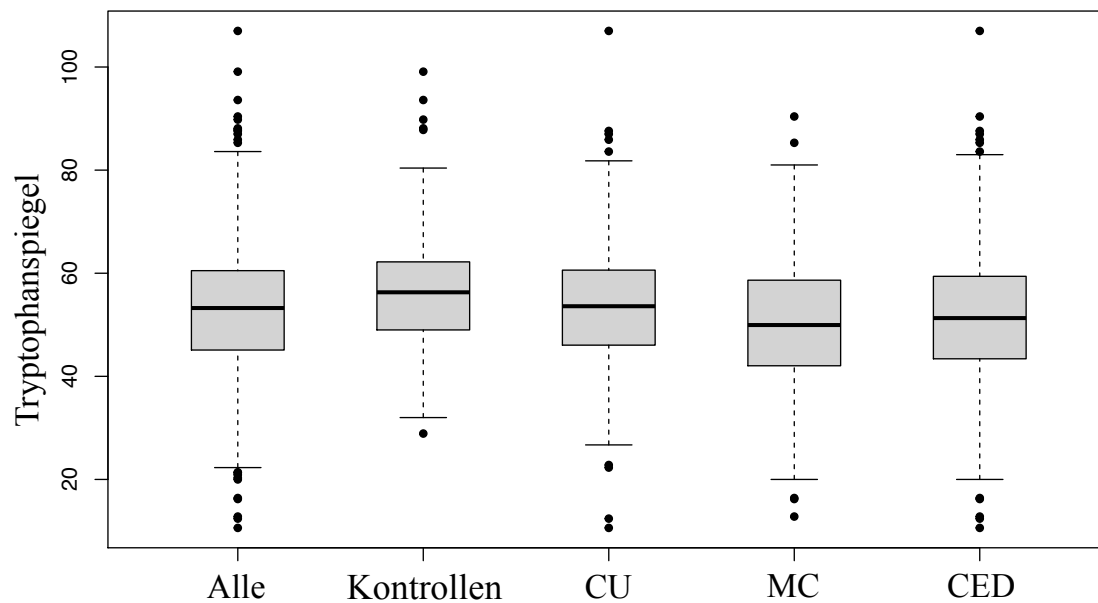


Abb. 3: Tryptophanspiegel in Abhängigkeit vom Krankheitsstatus.

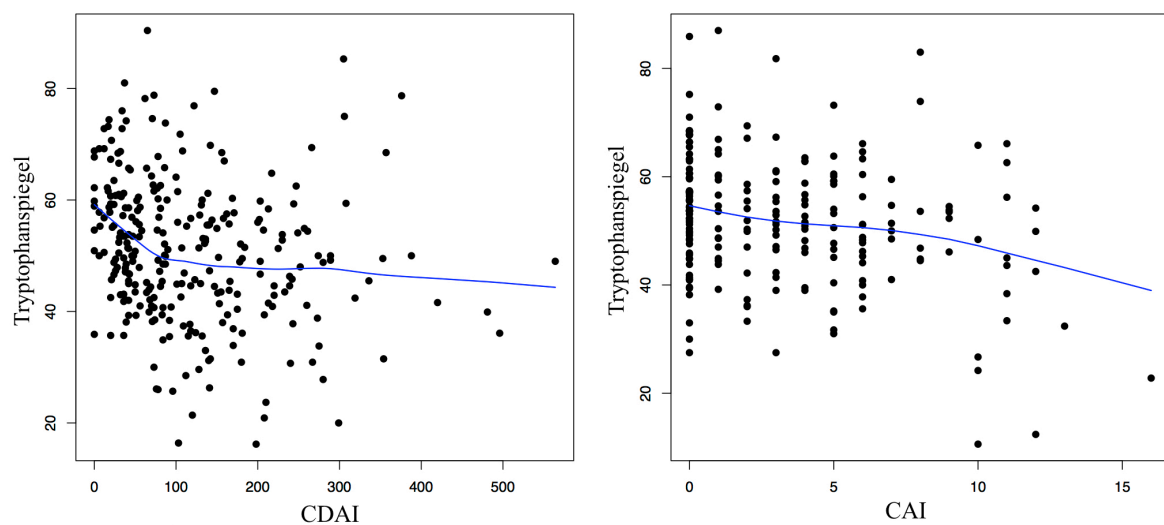
Dargestellt ist die Verteilung des Tryptophanspiegels [$\mu\text{mol/l}$] in Abhängigkeit vom Krankheitsstatus (CU: Colitis ulcerosa; MC: Morbus Crohn; CED: chronisch entzündliche Darmerkrankungen). CU vs. Kontrollen: $p = 0,006584$; MC vs. Kontrollen: $p = 3,447 \times 10^{-10}$; CED vs. Kontrollen: $p = 1,378 \times 10^{-8}$ (Wilcoxon-Test).

Des Weiteren konnte mithilfe des Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten ein negativer Zusammenhang zwischen Tryptophanspiegel und Krankheitsaktivität nachgewiesen werden. Letztere wurde mithilfe des CDAI, CAI, HBI und des Partial Mayo Scores abgebildet, wobei die beiden ersten Aktivitätsindizes die stärksten Effekte zeigten (Tab. 3; Abb. 4). Die Korrelation zwischen Mayo Score und Tryptophanspiegel war nicht signifikant (Tab. 3).

Tab. 3: Tryptophanspiegel in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität.

	n	Spearman-Rangkorrelationskoeffizient	p-Wert
CDAI	278	-0,2769	$2,767 \times 10^{-6}$
CAI	206	-0,2217	0,001359
HBI	280	-0,1975	0,0008904
Partial Mayo Score	176	-0,1862	0,01337
Mayo Score	73	-0,0889	0,4547

Dargestellt sind die Stichprobengröße (n), der Spearman-Rangkorrelationskoeffizient und der p-Wert in Abhängigkeit des berücksichtigten Aktivitätsindex.

**Abb. 4: Tryptophanspiegel in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität.**

Dargestellt ist die Verteilung des Tryptophanspiegels [$\mu\text{mol/l}$] in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität. Letztere wird anhand der Punktwerte des Crohn's Disease Activity Index (CDAI) für Morbus Crohn und des Clinical Activity Index (CAI) für Colitis ulcerosa abgebildet.

Frauen wiesen im Wilcoxon-Test signifikant niedrigere Tryptophanspiegel auf als Männer. Dies zeigte sich in der Kontrollgruppe wie auch bei Patienten (Abb. 5; vgl. Anhang, Tab. 2). Nichtsdestotrotz ergaben sich bei Betrachtung des nach Geschlecht differenzierten Fall-Kontrollstatus sowohl für Frauen ($p < 0,001$) als auch für Männer ($p < 0,01$) signifikant niedrigere Tryptophanspiegel bei CED-Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe (vgl. Anhang, Tab. 3).

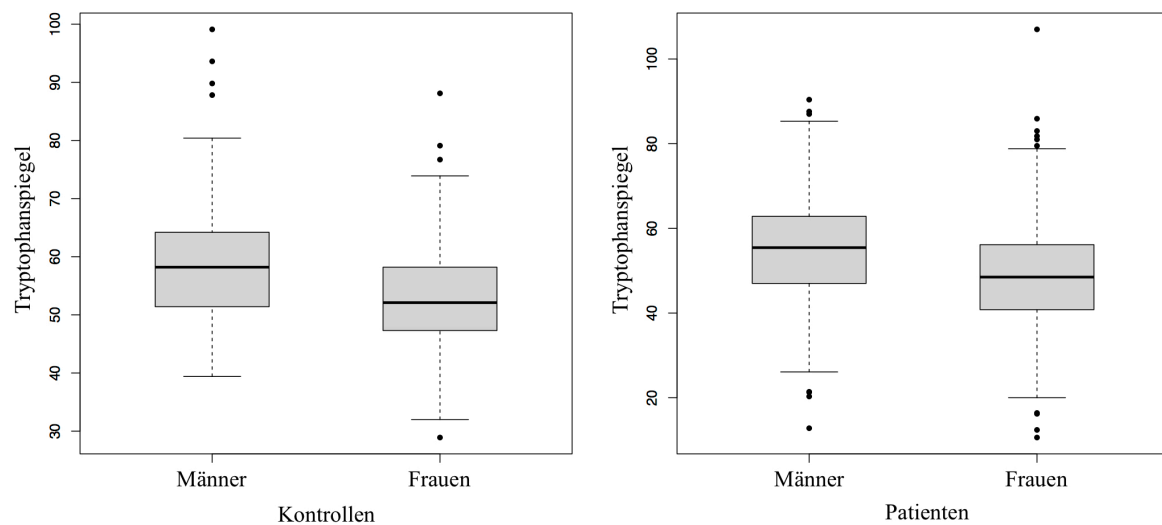


Abb. 5: Tryptophanspiegel in Abhängigkeit vom Geschlecht.

Dargestellt ist der Vergleich der Tryptophanspiegel [$\mu\text{mol/l}$] zwischen Männern und Frauen in der Kontroll- sowie in der Patientengruppe. Kontrollen: $p = 4,327 \times 10^{-6}$; Patienten: $p = 5,85 \times 10^{-10}$ (Wilcoxon-Test).

Sowohl bei Männern als auch bei Frauen konnte mithilfe des Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten eine positive Korrelation zwischen dem BMI und dem Tryptophanspiegel aufgedeckt werden (Tab. 4; vgl. Anhang, Abb. 1). Außerdem korrelierten alle Laborparameter, bis auf die Leukozytenzahl, mit dem Tryptophanspiegel, wobei der Zusammenhang bei CRP und Thrombozyten negativ war (Abb. 6; vgl. Anhang, Tab. 4).

Tab. 4: Tryptophanspiegel in Abhängigkeit vom BMI.

	n	Spearman-Rangkorrelationskoeffizient	p-Wert
BMI (CU)	190	0,2262	0,001698
BMI (MC)	310	0,2496	$8,66 \times 10^{-6}$

Dargestellt sind die Stichprobengröße (n), der Spearman-Rangkorrelationskoeffizient und der p-Wert in Abhängigkeit vom BMI. CU: Colitis ulcerosa; MC: Morbus Crohn.

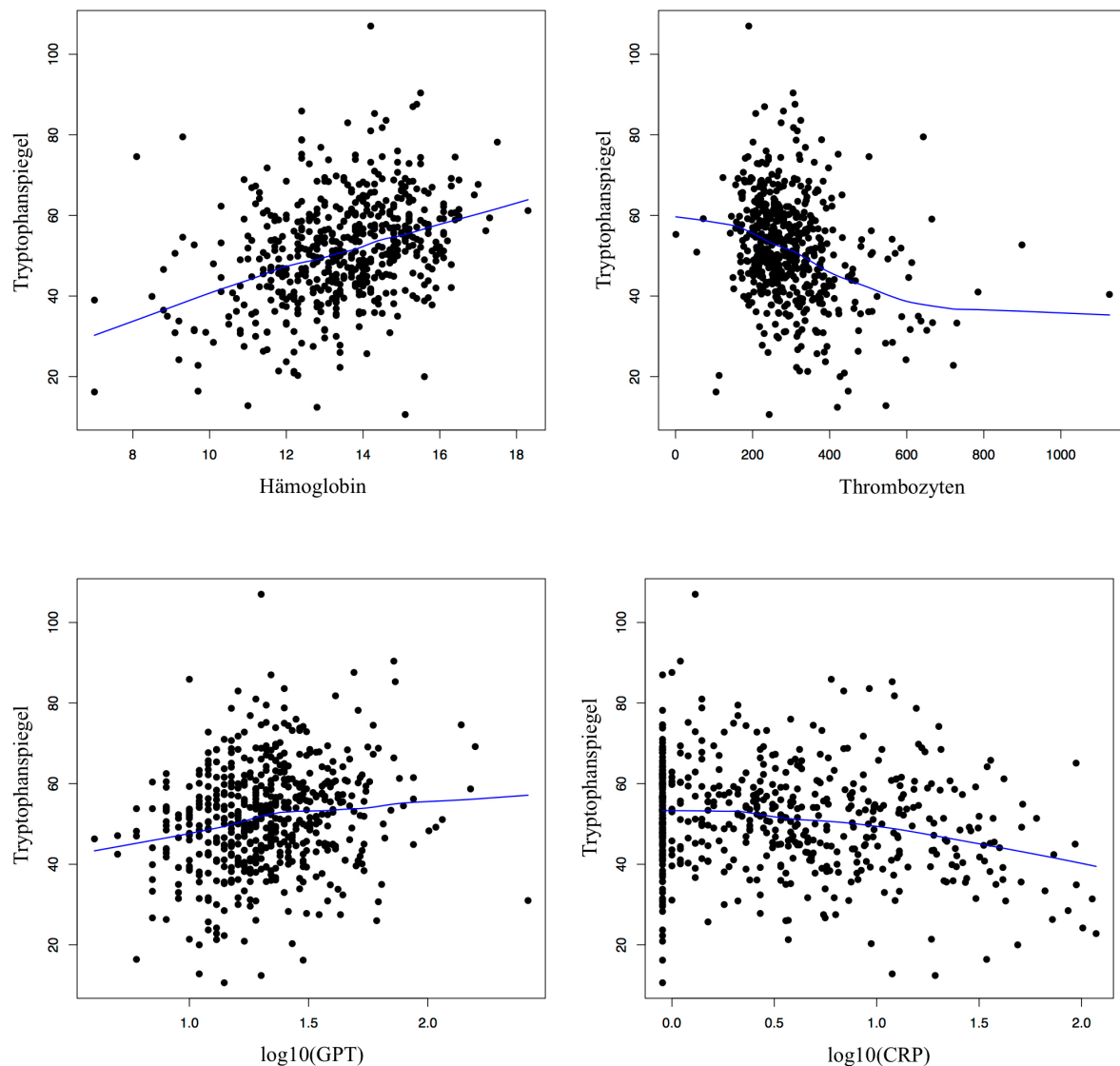


Abb. 6: Tryptophanspiegel in Abhängigkeit von Laborparametern bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.

Dargestellt ist die Verteilung des Tryptophanspiegels [$\mu\text{mol/l}$] in Abhängigkeit von Hämoglobin, Thrombozyten, Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) und C-reaktivem Protein (CRP). Letztere werden zur besseren Darstellung logarithmisch abgebildet. Hämoglobin: $p = 6,724 \times 10^{-17}$; Thrombozyten: $p = 3,652 \times 10^{-12}$; GPT: $p = 2,691 \times 10^{-6}$; CRP: $p = 2,216 \times 10^{-5}$ (Spearman-Rangkorrelationskoeffizient).

Hinsichtlich der Abhängigkeit zwischen Tryptophanspiegel und Lokalisation der Entzündung im Gastrointestinaltrakt ergab der Kruskal-Wallis-Test lediglich für den Befall bei MC einen signifikanten Zusammenhang zum Tryptophanspiegel ($p < 0,05$). Hierzu wurden drei Gruppen definiert [nur Ileum ($n = 62$) vs. nur Kolon ($n = 75$) vs. Ileum und Kolon ($n = 169$)], von denen die Patientengruppe mit einem alleinigen Ileum-Befall höhere Tryptophanspiegel

aufwies ($p < 0,05$) (Abb. 7). Beim Vergleich eines ausschließlichen Ileum-Befalls mit einem Kolon-Befall konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p > 0,05$). Selbiges galt für einen zusätzlichen Befall des oberen Gastrointestinaltrakt ($n = 76$) bei MC ($p > 0,05$) und den Befall des Kolons unterschiedlicher Ausdehnung [Befall bis zur linken Flexur ($n = 63$) vs. Befall über die linke Flexur hinaus ($n = 128$)] bei CU ($p > 0,05$).

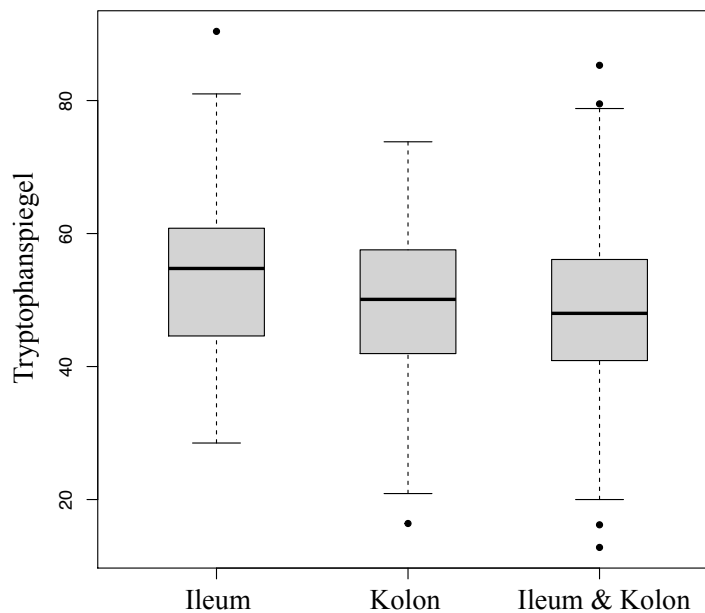


Abb. 7: Tryptophanspiegel in Abhängigkeit vom Befallsmuster bei Morbus Crohn.

Dargestellt ist die Verteilung des Tryptophanspiegels [$\mu\text{mol/l}$] in Abhängigkeit vom Befallsmuster (alleiniger Ileumbefall vs. alleiniger Kolonbefall vs. Ileum- und Kolonbefall) bei Morbus Crohn ($p=0,02079$) (Kruskal-Wallis-Test).

Die Analysen der Beziehung zwischen Tryptophanspiegel und Alter, Zeit nach Diagnose und Raucherstatus ergaben keine signifikanten Ergebnisse ($p > 0,05$) (vgl. Anhang, Tab. 5-7). Bezüglich der Korrelation zwischen Medikamenteneinnahme und Tryptophanspiegel zeigte sich lediglich in der Gruppe der Steroide ein signifikanter Zusammenhang ($p < 0,05$). Die übrigen Medikamentengruppen wiesen keine signifikanten Korrelationen auf ($p > 0,05$) (vgl. Anhang, Tab. 8). Auch die zusätzlich in der MC-Gruppe analysierte Beziehung zwischen Tryptophanspiegel und dem Auftreten von Fisteln oder Abszessen und Eingriffen am Gastrointestinaltrakt erbrachte keine signifikanten Werte ($p > 0,05$) (vgl. Anhang, Tab. 9, 10).

3.4 Metabolitenanalyse

Der Tryptophanspiegel ergab für MC in jeder der drei Gruppen einen signifikanten p-Wert (aktiv vs. Kontrollen $p < 0,001$; inaktiv vs. Kontrollen $p < 0,05$ und aktiv vs. inaktiv $p < 0,01$) (vgl. Anhang, Tab. 11, 14), wohingegen in der CU-Kohorte lediglich der Vergleich „aktiv vs. Kontrollen“ signifikant war ($p < 0,05$) (vgl. Anhang, Tab. 12). Die Zusammenführung der beiden Krankheitsentitäten zur CED-Kohorte erbrachte in den Gruppen „aktiv vs. Kontrollen“ und „aktiv vs. inaktiv“ signifikante p-Werte ($p < 0,05$) (vgl. Anhang, Tab. 13, 16). Die Analyse der Chinaldinsäure (QUD) fiel für CU ausschließlich in der Gruppe „aktiv vs. Kontrollen“ signifikant aus ($p < 0,05$) (vgl. Anhang, Tab. 12). Für MC war in keiner der Gruppen für diesen Metaboliten ein signifikantes Ergebnis zu erheben (vgl. Anhang, Tab. 11, 14), ebenso auch für CED (vgl. Anhang, Tab. 13, 16). Weiterhin ergab die Analyse für Kynurenin (KYN) in der MC-Kohorte keinen signifikanten p-Wert (vgl. Anhang, Tab. 11, 14). Für CU fiel KYN in den Gruppen „aktiv vs. Kontrollen“ ($p < 0,001$) und „inaktiv vs. Kontrollen“ ($p < 0,01$) signifikant aus (vgl. Anhang, Tab. 12), in der CED-Kohorte hingegen lediglich in der Gegenüberstellung „inaktiv vs. Kontrollen“ (vgl. Anhang, Tab. 13).

Hinsichtlich der Anthranilsäure (ANT) war das Ergebnis für MC lediglich für den Vergleich „aktiv vs. Kontrollen“ signifikant ($p < 0,01$) (Abb. 9; vgl. Anhang, Tab. 11), für CU hingegen in der Gruppe „aktiv vs. inaktiv“ ($p < 0,05$) (Abb. 9; vgl. Anhang, Tab. 15). Die Betrachtung der CED-Kohorte lieferte schließlich in beiden genannten Gruppen signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) (vgl. Anhang, Tab. 13, 16).

Sowohl für Kynureninsäure (KYA), Picolinsäure (PIC), 3-Hydroxykynurenin (3-HK) als auch für Xanthurensäure (XAN) ergaben sich in keiner der drei Gruppenvergleiche der CU-Kohorte signifikante Werte ($p > 0,05$) (Abb. 9; vgl. Anhang, Tab. 12, 15). Entsprechende Ergebnisse zeigten sich für die beiden zuletzt genannten Metaboliten in der CED-Gruppe (vgl. Anhang, Tab. 13, 16).

Im Gegensatz dazu ergab sich für MC ein signifikantes Ergebnis für die oben genannten Metaboliten: Für KYA und PIC lieferten jeweils die Gegenüberstellung „aktiv vs. Kontrollen“ und „inaktiv vs. Kontrollen“ signifikante p-Werte ($p < 0,001$) (Abb. 9; vgl. Anhang, Tab. 11). Ähnlich verhielt es sich bei Betrachtung aller CED-Patienten ($p < 0,01$) (vgl. Anhang, Tab. 13). Für XAN und 3-HK war jeweils nur eine der beiden Gruppen signifikant ($p < 0,01$) (Abb. 9; vgl. Anhang, Tab. 11).

Die Auswertung der Chinolinsäure (QUI) lieferte sowohl für MC als auch für CU in folgenden Gruppen signifikante Ergebnisse: „aktiv vs. Kontrollen“ ($p < 0,001$) und „inaktiv

vs. Kontrollen“ ($p < 0,001$) (Abb. 8, 9; vgl. Anhang, Tab. 11, 12). Zusätzlich war der Vergleich „aktiv vs. inaktiv“ nach Zusammenführung der beiden Krankheitsentitäten signifikant ($p < 0,05$) (vgl. Anhang, Tab. 16).

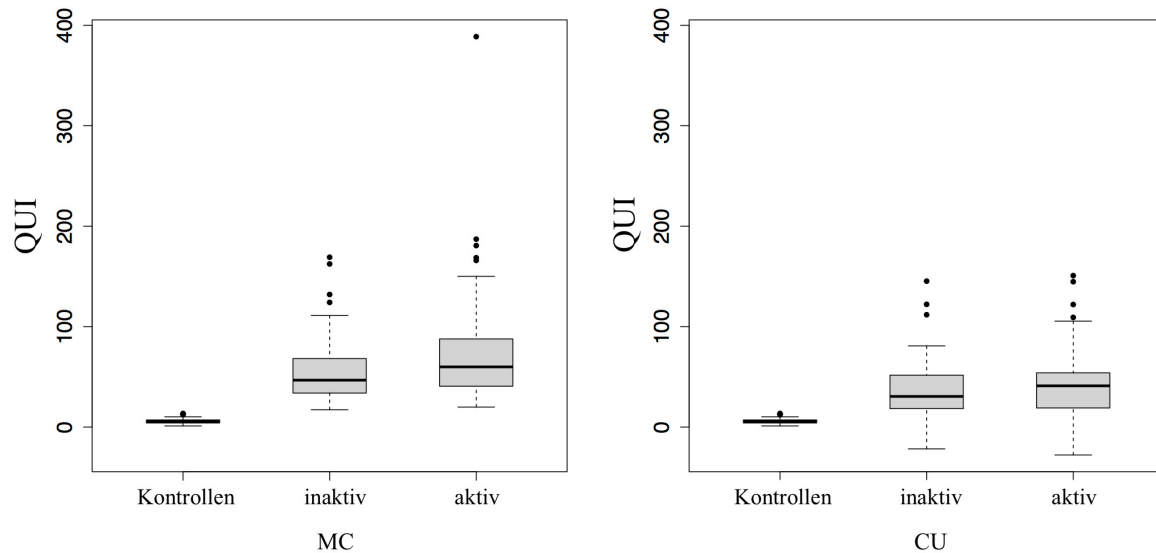


Abb. 8 : Chinolinsäure (QUI).

Dargestellt ist die Verteilung der Chinolinsäure (QUI) im Hinblick auf den Vergleich zwischen der Kontrollgruppe, Patienten mit aktivem und Patienten mit inaktivem Krankheitszustand für Morbus Crohn (MC) und Colitis ulcerosa (CU).

Die Analyse der Quotienten KYN/TRP, KYN/KYA, 3-HK/QUI, QUI/TRP und QUI/KYN erbrachte für CED jeweils in allen drei Vergleichsgruppen signifikante p-Werte ($p < 0,05$) (vgl. Anhang, Tab. 19, 22). Analoge Ergebnisse zeigten sich in der MC-Kohorte für die Quotienten KYN/TRP (aktiv vs. Kontrollen $p < 0,001$; inaktiv vs. Kontrollen $p < 0,05$; aktiv vs. inaktiv $p < 0,001$) (Abb. 9), 3-HK/QUI und QUI/TRP (z.B. aktiv vs. inaktiv $p < 0,001$) (vgl. Anhang, Tab. 17, 20). Die Quotienten KYN/KYA und QUI/KYN zeigten lediglich in den Gruppen „aktiv vs. Kontrollen“ und „inaktiv vs. Kontrollen“ signifikante Ergebnisse ($p < 0,001$) (vgl. Anhang, Tab. 17). Die Betrachtung der CU-Patienten ergab für die oben genannten Quotienten Signifikanzen in den Gruppenvergleichen „aktiv vs. Kontrollen“ und „inaktiv vs. Kontrollen“: KYN/TRP (aktiv vs. Kontrollen $p < 0,001$; inaktiv vs. Kontrollen $p < 0,05$), 3-HK/QUI, QUI/TRP und QUI/KYN ($p < 0,001$) (vgl. Anhang, Tab. 18, 21). Der Quotient KYN/KYA war in den Gruppen „aktiv vs. Kontrollen“ ($p < 0,01$) und „aktiv vs. inaktiv“ ebenfalls signifikant ($p < 0,05$) (vgl. Anhang, Tab. 18, 21).

Die Quotienten ANT/QUI, ANT/PIC sowie XAN/KYN waren sowohl für MC als auch für CU und CED in den Gruppen „aktiv vs. Kontrollen“ und „inaktiv vs. Kontrollen“ signifikant ($p < 0,05$), wobei sich die Signifikanz in der CU-Kohorte für die beiden letztgenannten Quotienten auf den Vergleich „aktiv vs. Kontrollen“ beschränkte (vgl. Anhang, Tab. 17-19).

Die Auswertung des Quotienten KYN/ANT ergab für MC und CED in der Gruppe „aktiv vs. Kontrollen“ signifikante p-Werte ($p < 0,05$) (vgl. Anhang, Tab. 17, 19). Im Gegensatz dazu lieferte der Quotient für den Vergleich „aktiv vs. inaktiv“ in der CU-Kohorte ein signifikantes Ergebnis ($p < 0,05$) (vgl. Anhang, Tab. 21).

Der Quotient KYA/QUD war in keiner der Krankheitsgruppen signifikant ($p > 0,05$). Die Quotienten 3-HK/XAN, QUD/TRP, QUD/KYN erbrachten sowohl für MC als auch für CU keine signifikanten Ergebnisse (vgl. Anhang, Tab. 17, 18, 20, 21), wohingegen in der CED-Kohorte für die beiden erstgenannten Quotienten der Vergleich „aktiv vs. Kontrollen“ und für QUD/KYN die Gruppe „aktiv vs. inaktiv“ signifikant waren ($p < 0,05$) (vgl. Anhang, Tab. 19, 22). Im Gegensatz dazu war der Quotient XAN/TRP für CED und CU nicht signifikant, während in der MC-Kohorte der Vergleich „inaktiv vs. Kontrollen“ einen signifikanten p-Wert erbrachte (vgl. Anhang, Tab. 17).

Auch die Quotienten PIC/TRP, PIC/KYN, KYN/3-HK und 3-HK/PIC waren für CU nicht signifikant (vgl. Anhang, Tab. 18, 21), wenngleich sich für MC Signifikanzen für PIC/TRP (inaktiv vs. Kontrollen $p < 0,01$; aktiv vs. inaktiv $p < 0,01$), PIC/KYN (aktiv vs. Kontrollen $p < 0,001$; inaktiv vs. Kontrollen $p < 0,001$), KYN/3-HK (aktiv vs. Kontrollen $p < 0,05$; inaktiv vs. aktiv $p < 0,05$) sowie 3-HK/PIC (inaktiv vs. Kontrollen $p < 0,05$) zeigten (vgl. Anhang, Tab. 17, 20).

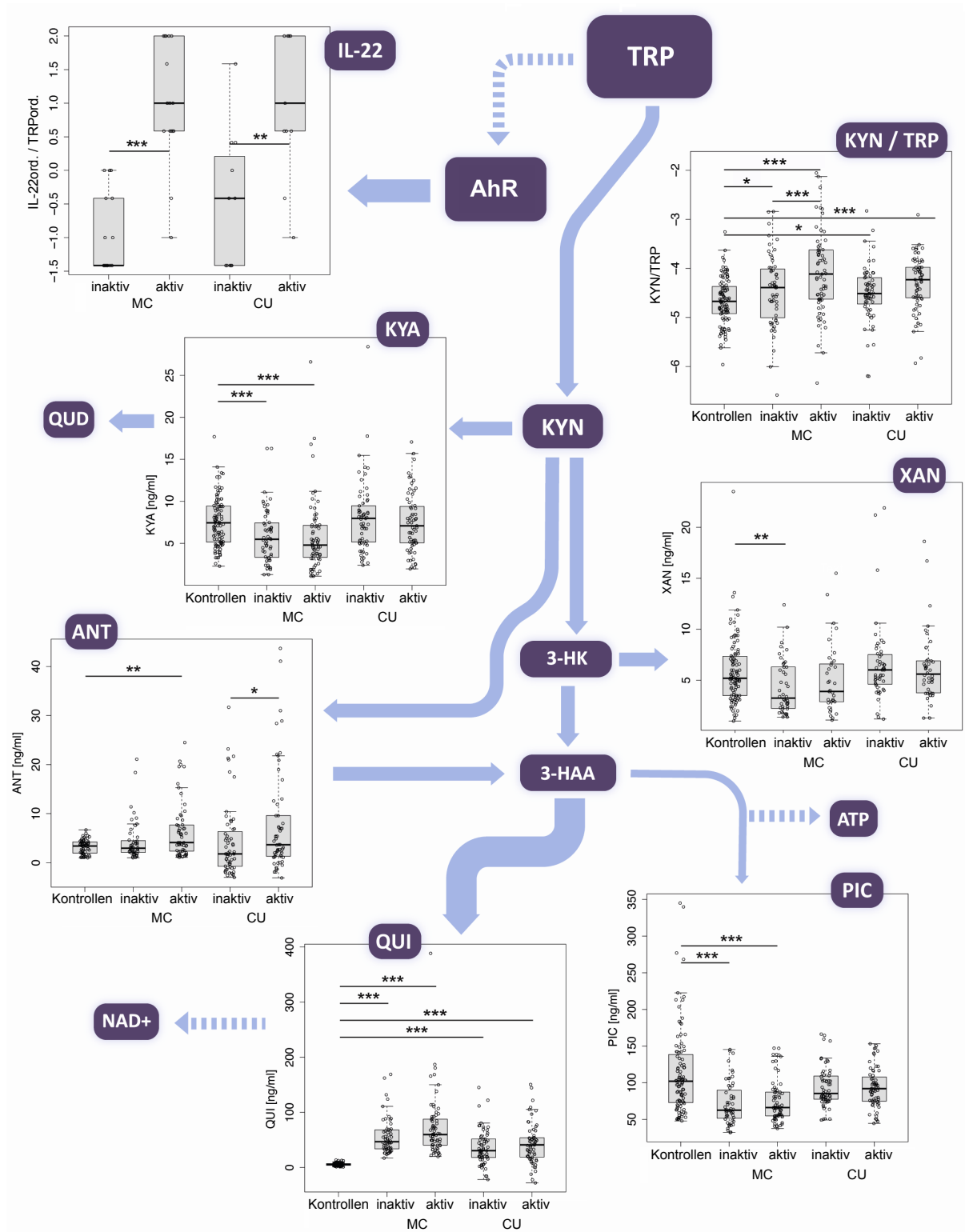


Abb. 9: Vermehrte Aktivität entlang des Tryptophanabbauweges über Kynurenin in aktivem und inaktivem Krankheitszustand für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa.

Bei Morbus Crohn (MC) ($n = 81$) und Colitis ulcerosa (CU) ($n = 67$) wird Tryptophan (TRP) verstärkt über Kynurenin (KYN) zu Chinolinsäure (QUI) metabolisiert. Der KYN/TRP-Quotient verdeutlicht den vermehrten Abbau von Tryptophan (MC: aktiv vs. Kontrollen $p = 6,222 \times 10^{-7}$, inaktiv vs. Kontrollen $p = 0,02425$, aktiv vs. inaktiv $p = 6,112 \times 10^{-6}$; UC: aktiv vs. Kontrollen $p = 5,968 \times 10^{-6}$, inaktiv vs. Kontrollen $p = 0,02585$). QUI ist

sowohl bei MC als auch bei CU erhöht (MC: aktiv vs. Kontrollen $p = 7,658 \times 10^{-28}$; inaktiv vs. Kontrollen $p = 8,381 \times 10^{-25}$; aktiv vs. inaktiv $p = 0,05114$; CU: aktiv vs. Kontrollen $p = 7,546 \times 10^{-17}$, inaktiv vs. Kontrollen $p = 2,296 \times 10^{-14}$, aktiv vs. inaktiv $p = 0,1643$). Anthranilsäure (ANT) zeigt sich lediglich im aktiven Krankheitszustand erhöht (MC: aktiv vs. Kontrollen $p = 0,001931$, inaktiv vs. Kontrollen $p = 0,7455$, aktiv vs. inaktiv $p = 0,4994$; CU: aktiv vs. Kontrollen $p = 0,2409$, inaktiv vs. Kontrollen $p = 0,1359$, aktiv vs. inaktiv: $p = 0,04892$). Die Serumkonzentrationen von Kynureninsäure (KYA) (MC: aktiv vs. Kontrollen $p = 9,442 \times 10^{-6}$, inaktiv vs. Kontrollen $p = 0,000537$, aktiv vs. inaktiv $p = 0,8088$; CU: aktiv vs. Kontrollen $p = 0,6614$, inaktiv vs. Kontrollen $p = 0,6873$, aktiv vs. inaktiv $p = 0,1114$) und Picolinsäure (PIC) sind lediglich bei MC vermindert (MC: aktiv vs. Kontrollen $p = 1,961 \times 10^{-7}$, inaktiv vs. Kontrollen $p = 1,8 \times 10^{-7}$, aktiv vs. inaktiv $p = 0,3924$; CU: aktiv vs. Kontrollen $p = 0,104$, inaktiv vs. Kontrollen $p = 0,118$, aktiv vs. inaktiv $p = 0,9967$). Xanthurensäure (XAN) (MC: inaktiv vs. Kontrollen $p = 0,001454$) und Chinaldinsäure (QUD) (UC: aktiv vs. Kontrollen $p = 0,04174$) scheinen weniger stark reguliert zu werden.

In der Interleukin-22-Analyse (MC: $n = 17$; CU: $n = 11$) zeigen die aus der ordinalskalierten Form von Interleukin-22-Spiegel (IL-22ord.) und Tryptophanspiegel (TRPord.) hervorgehenden Quotienten (IL-22ord./TRPord.) für beide Krankheitsentitäten signifikant höhere Werte im aktiven Krankheitszustand (MC: $p = 0,0003052$; CU: $p = 0,008521$).

Anthranilsäure (ANT); Aryl-Hydrocarbon-Rezeptor (AhR); 3-Hydroxyanthranilsäure (3-HAA); 3-Hydroxykynurenin (3-HK); Kynureninsäure (KYA); Kynurenin (KYN); Nicotinamid (NAD); Picolinsäure (PIC); Chinaldinsäure (QUD); Chinolinsäure (QUI); Tryptophan (TRP); Xanthurensäure (XAN).

Statistische Analyse: Separat für beide Krankheitsentitäten wurden die entsprechenden Metabolitenkonzentrationen des aktiven und inaktiven Krankheitszustandes einander gegenübergestellt (Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest) und zusätzlich jeweils mit den Kontrollproben verglichen (Wilcoxon-Rangsummentest). Ergebnisse werden in Form von Boxplots angegeben. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

3.5 Interleukin-22-Analyse

Durch die Gegenüberstellung der aktiven und inaktiven Krankheitszustände im Rahmen der IL-22-Analyse konnte herausgearbeitet werden, dass ein Unterschied hinsichtlich der Verteilung der IL-22-Konzentrationen besteht ($p < 0,05$) (Tab. 5). Eine nähere Betrachtung dieser Verteilung zeigte höhere IL-22-Spiegel, insbesondere zum Zeitpunkt der aktiven Erkrankung, wohingegen dem inaktiven Krankheitszustand vor allem geringere IL-22-Konzentrationen zugeordnet werden konnten (Abb. 10). Unter Berücksichtigung der Krankheitsentität zeigte sich in der MC-Gruppe ($n = 17$) ebenfalls ein signifikantes Ergebnis ($p < 0,05$) (vgl. Anhang, Tab. 23). In der CU-Gruppe ($n = 11$) war dieser Effekt hingegen nicht signifikant ($p > 0,05$) (vgl. Anhang, Tab. 24).

Der Quotient IL22ord./TRPord. erbrachte für beide Krankheitsentitäten ein signifikantes Ergebnis (MC: $p < 0,001$; CU: $p < 0,01$) (vgl. Anhang, Tab. 23, 24). Dieser Effekt blieb auch nach Zusammenführen der beiden Gruppen signifikant ($p < 0,001$) (Tab. 5; Abb. 11).

Tab. 5: Interleukin-22-Konzentration und des Interleukin-22/Tryptophan-Quotient bei CED – aktive vs. inaktive Erkrankung.

	n	Median, aktiv	Median, inaktiv	Diff.	KI, u.G.	KI, o.G.	p-Wert
IL22ord.	28	4,0000	1,5000	1,7500	1	2,5	0,01073
IL22ord./TRPord.	28	1,0000	-1,4150	2,0000	1,5	2,2075	$6,772 \times 10^{-6}$

Dargestellt sind die Anzahl der Patienten (n), der Median von Interleukin-22 zum aktiven Zeitpunkt (Median, aktiv) und zum inaktiven Zeitpunkt (Median, inaktiv), der Median der Differenz zwischen aktivem und inaktivem Krankheitszustand (Diff.), die untere Grenze des Konfidenzintervalls (KI, u.G.) und die obere Grenze des Konfidenzintervalls (KI, o.G.) sowie der p-Wert für die Interleukin-22-Konzentrationen und deren Quotienten zum Tryptophan. Verwendet wurden die ordinalskalierten Formen von Interleukin-22 (IL22ord.) und Tryptophan (TRPord.) (gepaarter Wilcoxon-Test).

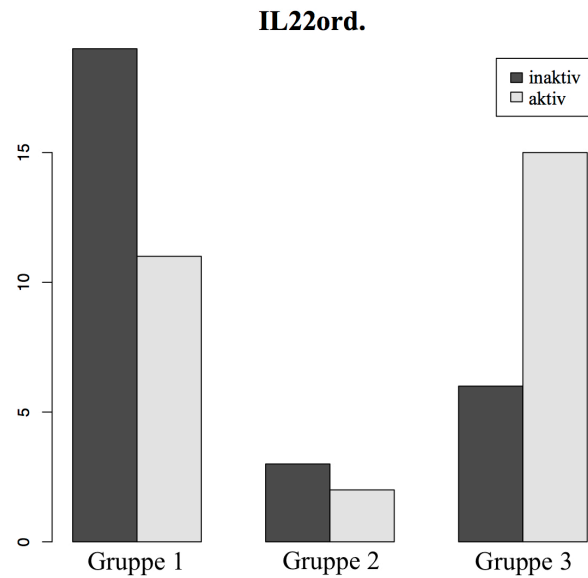


Abb. 10: Zuordnung der Krankheitszustände zu ordinalskalierten Interleukin-22-Spiegeln.

Dargestellt ist die Verteilung der Patienten bzw. deren Krankheitszustände im Hinblick auf die ordinalskalierten Gruppen der Interleukin-22-Spiegel (IL22ord.); Gruppe 1: Unterhalb des Detektionslimits; Gruppe 2: Zwischen Detektionslimit und 3. Quartil; Gruppe 3: Oberhalb des 3. Quartils.

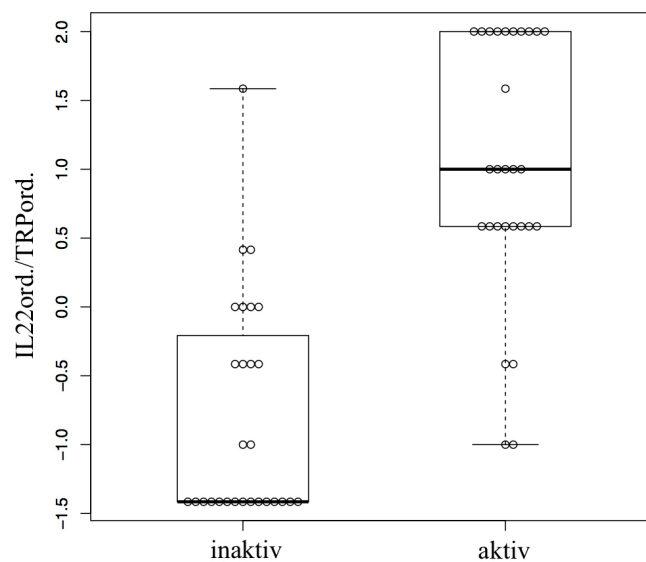


Abb. 11: Interleukin-22/Tryptophan-Quotienten im aktiven und inaktiven Krankheitszustand bei CED.

Dargestellt ist der Vergleich der Interleukin-22/Tryptophan-Quotienten in ordinalskalierter Form (IL22ord./TRPord.) für den Vergleich zwischen aktivem und inaktivem Krankheitszustand für chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED).

4 Diskussion

Anhand der erhobenen Daten zum Tryptophanspiegel konnte gezeigt werden, dass CED-Patienten im Vergleich zu Gesunden niedrigere Tryptophanspiegel aufweisen. Hiermit konnten die bereits in vorangegangenen Studien gewonnenen Erkenntnisse aus z.T. kleineren Kohorten bestätigt werden [80, 87].

Außerdem konnten weitere Erkenntnisse zur Korrelation zwischen dem Tryptophanspiegel und dem Befallsmuster sowie der Erkrankungsaktivität und der Beziehung zwischen Tryptophan und einzelnen laborchemischen Parametern gewonnen werden. Hieraus erwächst die Frage, worauf die deskriptiven Ergebnisse beruhen und welche Wechselwirkungen der Dynamik dieser essentiellen Aminosäure zugrunde liegen.

Da den CED eine besonders komplexe Ätiologie mit diversen Interaktionen zwischen Genetik, Epigenetik und Umwelteinflüssen einschließlich des Mikrobioms zugrunde liegt, ist es schwierig, die Gesamtheit der Einflussfaktoren zu erfassen. Folgt man der Grundidee, dass sich im Laufe der Evolution eine symbiotische Beziehung gebildet hat, in der der Mensch als Wirt und das ihn besiedelnde Mikrobiom koexistieren, scheinen bei CED die „Rahmenbedingungen“, die dieses physiologische Gleichgewicht ermöglichen, verändert zu sein. Der gegenseitige Nutzen dieser symbiotischen Beziehung besteht einerseits in der nährstoffreichen Umgebung, die der Mensch dem Mikrobiom bietet. Andererseits ist das Mikrobiom in der Lage, Funktionen auszuführen, die der Wirt nicht besitzt. Hierzu zählen die Energiebereitstellung durch Fermentation, der Schutz vor exogenen und opportunistischen Erregern und die Reifung des intestinalen Epithels sowie des Immunsystems [88, 89].

Durch eine Dysbiose entfallen – zumindest teilweise – die genannten Funktionen und die Entwicklung intestinaler Entzündungen wird gefördert. Nichtsdestotrotz stellt das Mikrobiom in seiner Gesamtheit eine Bedrohung für den Menschen dar, die durch die epitheliale Barriere mit der darauf liegenden Mukusschicht und den darin enthaltenen AMP und Immunglobulin A abgewendet wird.

Ebenso wie die mukosale Barriere durch die Aktivität diverser AMP die Zusammensetzung des Mikrobioms beeinflusst, wirken einzelne Mikroorganismen, wie beispielsweise *E. coli* Nissle, stimulierend auf die Expression des körpereigenen β -Defensins hBD-2 [90]. Im Gegensatz dazu hemmt *Shigella flexneri* die Synthese des Cathelicidins LL37 sowie der β -Defensine hBD-1 und hBD-3, wodurch die tiefere Invasion des Erregers in die Krypten ermöglicht wird [91].

Die These, dass es vor allem auf die veränderte Stoffwechselkapazität und weniger auf die nominelle Zusammensetzung des Mikrobioms bei CED ankommt, wird durch Qin et al. [54] bestätigt, indem die Arbeitsgruppe den Nachweis eines um 25% reduzierten Gengehaltes des Mikrobioms von MC-Patienten lieferte.

Wie bereits angeführt, findet der Abbau des Tryptophans zu Kynurenin im Darm hauptsächlich über die Indolamin-2,3-Dioxygenase 1 (IDO1) statt. Dieses Schlüsselenzym stellt ein Paradebeispiel für eine ko-evolutionäre Entwicklung eines ursprünglich der angeborenen Immunabwehr zugeordneten Enzyms zu einem Teil des adaptiven Immunsystems dar [92, 93].

Die IDO1-vermittelte Immunabwehr beruht u. a. auf dem Entzug von Tryptophan gegenüber auxotrophen Bakterien (z.B. *Chlamydia pneumoniae*, Streptokokken der Gruppe B, Mykobakterien), die nicht die Fähigkeit besitzen, Tryptophan zu synthetisieren [94].

Demgegenüber besitzen Bakterien, wie beispielsweise *E. coli*, die Fähigkeit, aus Chorisminsäure Tryptophan zu synthetisieren, das für das Zellwachstum benötigt wird [95]. Mithilfe des Enzyms Tryptophanase (TnaA) wird jedoch vor allem aus dem exogen verfügbarem Tryptophan Indol gewonnen [96]. Letzteres dient u. a. der Stärkung der Tight junctions als Teil der epithelialen Barriere und trägt somit zur Aufrechterhaltung des Gleichgewichts in Phasen entzündlicher Prozesse im Magendarmtrakt bei [97].

In Phasen hoher Entzündungsaktivität vermittelt die IDO1 die Umwandlung von Tryptophan zu Kynurenin. Die hierdurch bedingte Depletion dieser Aminosäure mit einer daraus resultierenden verminderten Bildung von Indolderivaten, beispielsweise durch Laktobazillusstämme, hat eine Schwächung der mukosalen Immunität zur Folge [72].

Des Weiteren trägt die verminderte Nahrungsaufnahme in Zeiten erhöhter Krankheitsaktivität bei CED zu einer verminderten Aufnahme essentieller Aminosäuren und somit zu einem erniedrigten Tryptophanspiegel bei.

In der hiesigen Arbeit konnte die aufgestellte Hypothese hinsichtlich der Beziehung zwischen dem Tryptophanspiegel und der Krankheitsaktivität sowie des Ernährungszustandes anhand klinischer und laborchemischer Parameter in der Gesamtanalyse untermauert werden: Es zeigte sich ein gegensinniger Zusammenhang zwischen Tryptophanspiegel und CRP sowie zwischen Tryptophanspiegel und den klinischen Aktivitätsindizes (CDAI, HBI, CAI, Partial Mayo Score). Analog hierzu ergab sich eine positive Korrelation zwischen Tryptophanspiegel und BMI sowie zwischen Tryptophanspiegel und Hämoglobin. Die unterschiedliche

Ausprägung des verminderten Tryptophanspiegels bei MC und CU mit einem stärkeren Effekt bei MC kann über die unterschiedliche Aktivität der IDO1 begründet werden. Im Rahmen der dem MC und der CU zugrunde liegenden korrespondierenden Immunantworten, nämlich der Th1- bzw. Th2-Immunantwort, kommt es zu einer Aktivierung der IDO1 durch das Zytokin TNF- α . Darüber hinaus erfährt die IDO1 bei MC eine zusätzliche Aktivierung durch IFN- γ , welches im Rahmen der Th1-Immunantwort gebildet wird [98]. Demzufolge wird die IDO1 bei MC stärker induziert als bei CU [83, 99].

Dem im Rahmen dieser Studie nachgewiesenen Tryptophanmangel bei CED-Patienten liegt eine multifaktorielle Ätiologie zugrunde. Neben der bereits erwähnten entzündungsbedingten Ätiologie käme auch eine verminderte Aufnahme dieser Aminosäure über den entzündeten Dünndarm als weiterer Erklärungsansatz infrage.

Im Hinblick auf das postulierte Resorptionsdefizit von Tryptophan konnte die Kieler Arbeitsgruppe [100] anhand von Biopsien aus dem Colon sigmoideum von CED-Patienten mit aktivem Krankheitszustand im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine signifikant verminderte Expression der mRNA des neutralen Aminosäuretransporters SLC6A19/B0AT1 nachweisen. Inwieweit diese Erkenntnisse auf den Dünndarm, wo die überwiegende Resorption von Tryptophan stattfindet [101], übertragbar sind, muss derzeit offen bleiben bzw. relativiert werden.

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich bei MC eine signifikante Verminderung des Tryptophanspiegels im Vergleich zur Kontrollgruppe. Unter Berücksichtigung des Befallsmusters zeigten sich höhere Tryptophanspiegel bei einem alleinigen Ileumbefall im Vergleich zu der Gruppe mit einem alleinigen Kolonbefall und der Gruppe mit einem kombinierten Ileum-Kolon-Befall. Als möglicher Erklärungsansatz könnte der Einsatz von TNF- α -Inhibitoren bei mehr als 2/3 (46 von 62 Patienten) des Patientenkollektivs mit einem alleinigen Ileumbefall herangezogen werden, da es durch die Suppression des IDO1-Induktors TNF- α zu einer wesentlichen Herunterregulierung des Tryptophan-Kynurenin-Stoffwechselweges und folglich zu einer verminderten Tryptophandepletion kommt.

Eine weitere Erklärung für die Unterschiede des Tryptophanspiegels im Hinblick auf das Befallsmuster ergibt sich aus dem Konzentrationsgefälle der Bakteriendichte entlang des Intestinaltraktes (proximales Ileum: ca. 10^3 Bakterien/g Darminhalt, distales Ileum: ca. 10^7 Bakterien/g Darminhalt, Kolon: 10^{11-12} Bakterien/g Darminhalt [102]) sowie auch aus der krankheitsbedingt veränderten Zusammensetzung der Darmbakterien mit einer damit

einhergehenden veränderten Stoffwechselkapazität entlang des Verdauungstraktes. Diese Hypothese stützt sich auf die Tatsache, dass der Gengehalt des Mikrobioms beim MC um 25 % reduziert ist [54], was bei einem alleinigen Ileumbefall den Darmabschnitt mit der relativ niedrigeren Bakteriendichte betrifft und somit die mikrobielle Stoffwechselkapazität etwa um diesen Betrag vermindert ist. Hierzu addiert sich die Wirkung der veränderten mikrobiellen Zusammensetzung, insbesondere der beobachtete Rückgang des antiinflammatorisch wirksamen *Faecalibacterium prausnitzii* [103] sowie die Zunahme adhärent invasiver *E. coli*-Bakterien (AIEC) bei ilealem MC [104].

Die oben aufgeführten Erkenntnisse decken sich mit den Beobachtungen von Knarreborg et al. [105]: Bezogen auf den Gastrointestinaltrakt von Schweinen fand die Arbeitsgruppe die höchsten Tryptophankonzentrationen im mittleren Dünndarm vor, wohingegen der Großteil des Indols im distalen Dickdarm nachzuweisen war. Dies ist durch die im Vergleich höhere Bakteriendichte in diesem Teil des Darms zu begründen. Es liegt somit ein physiologisches umgekehrtes Verhältnis zwischen der intraluminalen Tryptophankonzentration und der Bakteriendichte in den jeweiligen Darmabschnitten vor, was die eigentliche mikrobielle Stoffwechselkapazität widerspiegelt.

Zwischen dem Tryptophanspiegel und dem Hämoglobingehalt sowie dem Hämatokrit wurde eine gleichsinnige Korrelation nachgewiesen. Durch die entzündliche Aktivität kommt es nämlich zu einer vermehrten Freisetzung von IL-6, welches die Sekretion des Akutphase-Proteins Hepcidin induziert [106]. Letzteres führt zu einer verminderten Eisenresorption im Dünndarm und gleichzeitig zu einer Blockade der Eisensfreisetzung aus den Zellen des retikuloendothelialen Systems und somit zu einer Eisenverwertungsstörung [107, 108]. Gleichzeitig bewirkt es ein vermindertes Ansprechen der Erythroblasten auf Erythropoetin [109]. Weiterhin trägt der Blutverlust über den Gastrointestinaltrakt in Phasen hoher Entzündungsaktivität zu einem verminderten Hämoglobingehalt bei. Nicht unerwähnt bleiben sollte auch der bei MC auftretende Effekt eines Vitamin B12-Mangels auf die Hämatopoese bei ausgeprägtem Befall des terminalen Ileums oder nach Ileumteilresektion [110].

Die nachgewiesene negative Korrelation zwischen der Thrombozytenzahl und dem Tryptophanspiegel ist durch das Ausmaß der entzündlichen Krankheitsaktivität erklärbar. Wie bereits erwähnt, führt die Aktivierung der IDO1 zu einer vermehrten Tryptophandepletion und somit zu einem niedrigen Tryptophanspiegel. Die erhöhte entzündliche Aktivität führt

wiederum zu einer vermehrten Freisetzung von IL-6. Dieses induziert die Bildung von Thrombopoetin (TPO) in der Leber und stimuliert somit indirekt die Thrombopoese und steigert folglich die Thrombozytenzahl [111]. Andererseits stimuliert IL-6 neben dem TPO auf dem direkten Weg sämtliche Stufen der Megakaryopoese [112].

Weiterhin ließ sich ein gleichsinniger Zusammenhang zwischen den Transaminasen GPT bzw. GOT und dem Tryptophanspiegel nachweisen. Erklärbar wäre dies einerseits durch eine medikamentös-toxische Leberschädigung, hervorgerufen durch die Einnahme von Azathioprin bzw. 6-Mercaptopurin, Methotrexat oder 5-Aminosalicylaten [113]. Andererseits ist sowohl bei Übergewicht als auch bei Adipositas eine nutritiv-toxische Leberschädigung, im Sinne einer sog. NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease), zu berücksichtigen, die mit erhöhten GPT-Werten einhergehen kann [114]. Bezogen auf das untersuchte Patientenkollektiv wiesen 54 von 95 Patienten ($\approx 57\%$) mit erhöhter GPT eine (Prä-)Adipositas auf, was als Hinweis auf das Vorliegen einer NAFLD gewertet werden kann.

Die Leukozytenzahl korrelierte – ähnlich wie das CRP – zwar negativ mit dem Tryptophanspiegel, jedoch war diese Korrelation nicht signifikant. Dieses Ergebnis sollte vor dem Hintergrund leukozytenbeeinflussender Faktoren, wie dem Einsatz von Immunsuppressiva, kritisch bewertet werden [115].

Hinsichtlich der Rolle des Geschlechts wiesen Frauen sowohl bei Patienten als auch bei Gesunden niedrigere Tryptophanspiegel auf als Männer. In einer Zusatzanalyse unter Einbeziehung aller Besuchszeitpunkte war dieser geschlechtsbedingte Unterschied in der Patientengruppe lediglich in der CU-Kohorte signifikant. Die nähere Betrachtung des durchschnittlichen BMI ergab für Männer und Frauen zwar annähernd gleiche Werte (25,38 bzw. 24,62 kg/m²), jedoch zeigte sich in der CU-Kohorte eine Differenz von 2,3 kg/m² zwischen Männern und Frauen, wohingegen diese bei MC 0,4 kg/m² betrug. Somit scheint dieser Effekt zumindest im Patientenkollektiv BMI-bedingt zu sein.

Die im Hinblick auf die Metabolitenanalyse erbrachten Ergebnisse beleuchten den Metabolismus des Tryptophans entlang des Kynureninstoffwechselweges aus einem weiteren Blickwinkel: Für beide Krankheitsentitäten zeigte der Kynurenin-Tryptophan-Quotient unabhängig von der Krankheitsaktivität signifikant höhere Werte verglichen mit der gesunden Kontrollgruppe, wobei der Effekt in der MC-Kohorte stärker ausgeprägt war und eine zusätzliche Signifikanz beim Vergleich der Gruppe „aktiv vs. inaktiv“ aufgezeigt werden

konnte. Dieses Ergebnis und die damit einhergehende Vermutung einer verstärkten Aktivität des Schlüsselenzyms IDO1, das den Abbau von Tryptophan zu Kynurenin katalysiert, wird durch die im Folgenden näher beschriebenen Forschungsergebnisse dreier Arbeitsgruppen untermauert: Gupta et al. [80] konnten in Phasen schwerer Schübe bei MC-Patienten eine verstärkte Expression der IDO1 in den antigenpräsentierenden Zellen (APC) der Lamina propria sowie im Kolon- und Dünndarmepithel nachweisen. Hieraus entwickelte die Arbeitsgruppe die Hypothese, dass die Aktivität des Enzyms in den APC einerseits zu einer Suppression der T-Zellantwort und somit zu einer Immuntoleranz führt und andererseits einer mikrobiellen Invasion in die Epithelzellen der geschädigten Barriere entgegenwirkt. Assoziiert mit einer verstärkten Expression der IDO1 wurden verminderte Tryptophanspiegel gemessen und entsprechend erhöhte Kynurenin-Tryptophan-Quotienten beschrieben.

Entscheidende Ergebnisse lieferte außerdem die Arbeitsgruppe um Wolf et al. [116], die aus dem Kolon entnommene Biopsien von CU- und MC-Patienten auf die Aktivität der IDO1 untersuchte. Als Messwert für die Aktivität der IDO1 wurden das über den oben beschriebenen Abbauweg gebildete Kynurenin sowie der Kynurenin-Tryptophan-Quotient verwendet. Außerdem wurde die Expression von IDO-mRNA mittels PCR untersucht. Biopsien aus betroffenen Darmabschnitten lieferten für MC-Patienten signifikant erhöhte IDO-mRNA- sowie Kynurenin-Werte mit einem konsekutiv erhöhten Kynurenin-Tryptophan-Quotienten. Hierbei ließ sich die IDO1 vor allem in CD123⁺ DC der entzündeten Mukosa nachweisen. Im Gegensatz dazu fielen diese Parameter in nicht betroffenen Darmabschnitten von MC-Patienten sowie bei sämtlichen CU-Patienten vermindert aus. Entsprechend der bei MC induzierten Th1-Zellantwort mit den konsekutiv freigesetzten proinflammatorischen Zytokinen TNF- α , IL-12 und IFN- γ stellen Wolf et al. die Parallele zu den IDO1-induzierenden Zytokinen her.

Ähnliche Erkenntnisse gewann auch die Arbeitsgruppe um Gurtner et al. [117], die eine erhöhte IDO1-Expression bei TNBS (Trinitrobenzolsulfonsäure)-induzierter T-Zell-vermittelter Kolitis im Mausmodell nachwies. Eine zusätzliche Gabe von 1-Methyltryptophan, einem Inhibitor der IDO1, führte zu einer verstärkten Krankheitsaktivität. Die Arbeitsgruppe führte diese Eskalation auf den erhöhten Nachweis von mRNA proinflammatorischer Th1-assoziiierter Zytokine zurück (IL-2, IL-12, IL-1 β und IFN- γ). Daraus erwuchs die Hypothese, dass das erhöhte IFN- γ im Sinne eines Feedbackmechanismus die IDO1-Expression induziert und letztere wiederum durch die Hemmung der T-Zell-Funktion- und Proliferation die IFN- γ -Produktion herunterreguliert.

Die beschriebenen Arbeitsergebnisse heben erneut die voneinander zu unterscheidenden Pathomechanismen der beiden Krankheitsentitäten hervor.

Der auf einer verstärkten Aktivität der IDO1 beruhende Abbau von Tryptophan zu Kynurenin zieht eine verstärkte Bildung nachgeschalteter Metaboliten nach sich, denn – wie bereits erwähnt – werden mehr als 95 % des mit der Nahrung aufgenommenen Tryptophans über den Kynurenin-Stoffwechselweg metabolisiert [75].

Eindrückliche Ergebnisse lieferte im Rahmen der Metabolitenanalyse die Untersuchung der Chinolinsäure (QUI). Hierbei zeigte sich bei CED-Patienten eine höhere Konzentration von QUI als bei gesunden Kontrollpersonen, wobei der Effekt bei MC stärker ausgeprägt war als bei CU. Ähnliche Ergebnisse wurden durch Yau et al. [118] gewonnen: Die Arbeitsgruppe konnte in einer kleinen Kohorte von 25 MC-Patienten erhöhte Konzentrationen von QUI verglichen mit der Kontrollgruppe nachweisen, jedoch zeigte sich in deren CU-Kohorte von 19 Patienten kein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe.

Erhöhte Quotienten für QUI/TRP bzw. QUI/KYN bei CED-Patienten bestätigen die vermehrte Aktivität der IDO1 unter Bildung eines Konzentrationsgefälles zugunsten der Bildung von QUI.

Der fehlende Nachweis signifikant veränderter Konzentrationen der Xanthurensäure (XAN) bei CED im Vergleich zu Gesunden untermauert die angenommene Dominanz des Abbaus entlang des Hauptpfades in Richtung QUI und verdeutlicht eine weniger stark ausgeprägte Metabolisierung in Richtung des Nebenpfades hin zu XAN (Abb. 12). Analog hierzu waren auch die Ergebnisse des der XAN vorgeschalteten 3-Hydroxykynurenins (3-HK) in der CED-Gruppe nicht signifikant, wohingegen der Vergleich „aktiv vs. Kontrollen“ für Anthranilsäure (ANT) als weiteres Abbauprodukt von KYN signifikant war. Im Gegensatz zu der oben erwähnten Kohorte von Yau et al. [118], die für Picolinsäure (PIC) kein signifikantes Ergebnis erhoben hat, ergab sich in der hiesigen Studie eine signifikant verminderte Konzentration von PIC in der MC-Kohorte, was wiederum auf eine stärkere Metabolisierung in Richtung QUI hindeutet (Abb. 12).

Die verminderte Konzentration von Kynureninsäure (KYA) der aktiven CED-Gruppe verglichen mit der gesunden Kontrollgruppe wurde durch das signifikante Ergebnis bei MC geprägt. Zusätzlich erwies sich der Vergleich „inaktiv vs. Kontrollen“ in der MC-Kohorte ebenfalls als signifikant.

In Zusammenschau der Ergebnisse der Metabolitenanalyse wird die Hypothese eines dominierenden Abbaus entlang des Hauptpfades in Richtung QUI und einer damit einhergehenden verstärkten Bildung von Nicotinamid untermauert (Abb. 12).

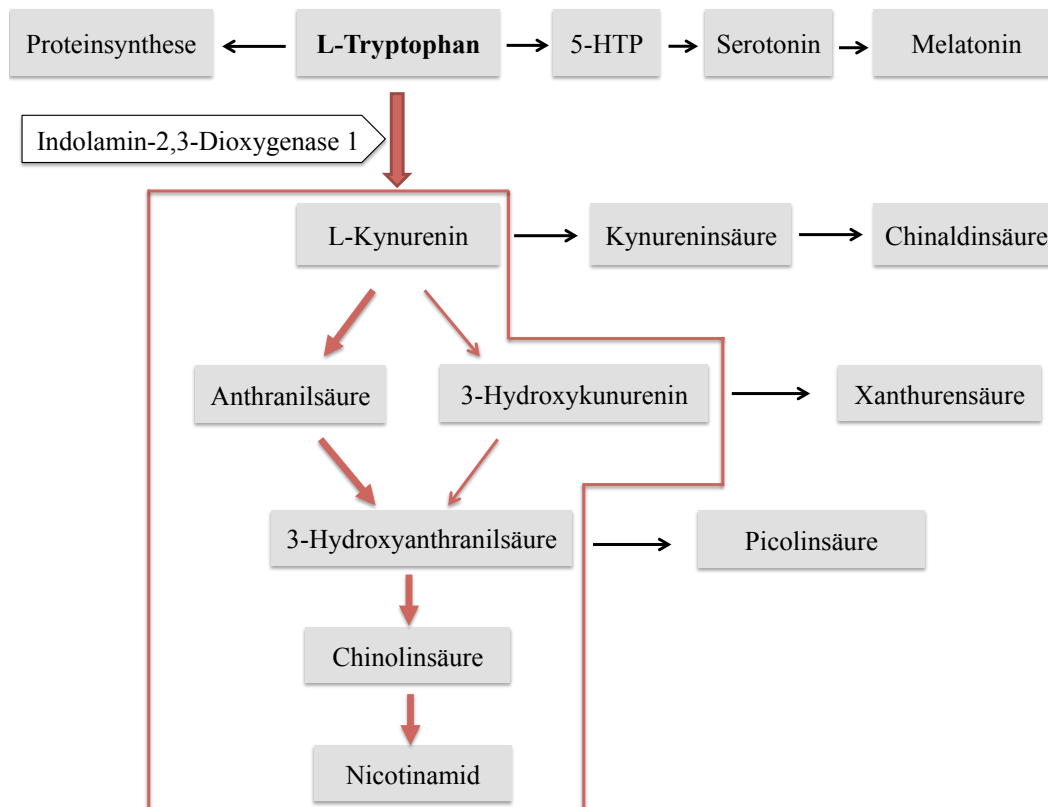


Abb. 12: Kynurenin-Stoffwechselweg. Dargestellt ist der Tryptophanabbau entlang des Kynurenin-Stoffwechselweges. Die verstärkte Metabolisierung von Tryptophan in Richtung Chinolinsäure ist farblich hervorgehoben. Modifizierte Darstellung nach Ciorba, 2013 [119].

Nicotinamid ist Bestandteil der Koenzyme NAD⁺ und NADP⁺, die durch ihre Fähigkeit der reversiblen Wasserstoffbindung an zahlreichen Redoxreaktionen des Stoffwechsels der Zelle beteiligt sind. Klinisch bekannt ist das Nicotinamid aufgrund seiner Bedeutung bei Pellagra, einer Erkrankung, die durch die Symptomtrias Dermatitis, Demenz und Diarrhoe geprägt ist und auf eine unzureichende Zufuhr von Nicotinamid bzw. dessen Vorstufe Tryptophan zurückzuführen ist. Therapeutisch weiß man inzwischen diese Erkrankung durch den Einsatz von Nicotinamid anzugehen [120].

Ein weiterer Nutzen von Nicotinamid konnte im Rahmen der Behandlung von nichtmelanomatösen Hautkrebsläsionen durch Chen et al. [121] aufgezeigt werden. Die

Arbeitsgruppe konnte ein um 23 % geringeres Auftreten von nichtmelanomatösen Hautkrebsläsionen und eine um 13 % verminderte Manifestationsrate aktinischer Keratosen nach einer 12-monatigen Einnahme von Nicotinamid per os nachweisen.

Zur klinischen Bedeutung weiterer Kynurenin-Abbauprodukte ist u. a. hervorzuheben, dass QUI selbst einem Chelatbildner entspricht und an der Regulation der Glukoneogenese beteiligt ist [79]. Außerdem vermag es, wie auch 3-HK, als Neurotoxin die Nekrose und Apoptose neuronaler Zellen sowie von T-Zellen zu induzieren [122, 123]. Die aus der 3-Hydroxyanthranilsäure hervorgehende PIC ist an der intestinalen Resorption von Zink beteiligt [79]. Ferner reguliert PIC das zelluläre Wachstum und führt über die Aktivierung von Makrophagen zu antitumorösen, antiviralen sowie zu pilzhemmenden Effekten [124]. Der KYA wird eine antiproliferative Wirkung gegen Kolonkarzinomzellen sowie ein darmmotilitätsregulierender Einfluss zugeschrieben [125, 126]. Des Weiteren ruft Chinaldinsäure als deren Abbauprodukt durch Suppression der DNA-Synthese ähnliche Effekte hervor [127].

Die bedeutende Rolle von IL-22 als krankheitslimitierendes Zytokin wurde durch Lamas et al. [74] beschrieben. Hierbei stellte die Arbeitsgruppe den Zusammenhang zwischen einem der Suszeptibilitätsgene der CED, dem CARD9 (caspase recruitment domain family member 9), dem Mikrobiom des Darms und der Wirkung von IL-22 her. Es zeigte sich, dass CARD9^{-/-} Mäuse im Vergleich zu Mäusen vom Wildtyp eine höhere Anfälligkeit für die Ausbildung einer Kolitis aufweisen, was u. a. mit der fehlenden Metabolisierung von Tryptophan und der daraus resultierenden fehlenden Aktivierung des AhR begründet wird. Der Transfer des Mikrobioms CARD9^{-/-} Mäuse in keimfreie Mäuse vom Wildtyp erbrachte zudem den Nachweis einer stark reduzierten IL-22-Bildung.

Auch durch die Aktivierung des AhR mittels Formylindolo(3,2-b)carbazol (FICZ), einem weiteren Liganden des AhR, der durch die Wirkung von UV-B-Strahlung auf Tryptophan gebildet wird, kommt es zu einer Sekretion von IL-22 und einem damit einhergehenden Kolitis-limitierenden Effekt [74, 128].

Den Nutzen dieses Zytokins und dessen Beziehung zum Tryptophan bezogen auf Patienten mit CED spiegeln die in dieser Studie nachgewiesenen höheren IL-22-Spiegel im aktiven Krankheitszustand verglichen mit den geringeren Konzentrationen im inaktiven Krankheitszustand wider. Unter Berücksichtigung der Krankheitsentitäten war dieser Effekt jedoch lediglich in der MC-Kohorte signifikant. Diese Diskrepanz zwischen MC und CU

könnte auf die stärkere Aktivierung der IDO1 bei MC im Vergleich zu CU mit der vermehrten Bildung von Kynureninderivaten zurückzuführen sein. Letztere zeichnen sich durch ihre höhere Affinität zum AhR aus und führen somit zu einer stärkeren Bildung von IL-22 [129].

Eine weitere Aktivierung des AhR mit konsekutiver IL-22-Ausschüttung wird durch die Bindung von Indol-3-aldehyd, welches durch die Verstoffwechselung von Tryptophan durch Laktobazillus entsteht, vermittelt [72].

Die IL-22-Tryptophan-Quotienten fielen in der hiesigen Studie sowohl bei MC als auch bei CU im aktiven Krankheitszustand signifikant erhöht aus. Vor dem Hintergrund, dass die Degradationsraten des Tryptophans über die beiden oben genannten Stoffwechselwege (Indol vs. Kynureninderivate) in einem Verhältnis von etwa 5 zu 95 zueinander stehen [75], leitet sich die Annahme ab, dass die IDO1-Aktivität maßgebend ist für die Bildung von IL-22 via AhR über die Kynureninstoffwechselprodukte. Diese Annahme deckt sich mit den Untersuchungsergebnissen von Wolk et al. [130]. Die Arbeitsgruppe stellte fest, dass aktivierte T-Lymphozyten die Hauptquelle von IL-22 darstellen. Die Aktivierung der T-Lymphozyten in Richtung Th1-Immunantwort bei MC bewirkt eine stärkere Bildung von IL-22 im Vergleich zur Aktivierung in Richtung Th2-Immunantwort bei CU. Ferner konnten Brand et al. [131] eine erhöhte Expression von IL-22-mRNA in Biopsien aus entzündlichen Läsionen der Kolonmukosa im Vergleich zu nicht entzündlich veränderten Arealen bei MC-Patienten nachweisen.

Zusammenfassend deuten die beschriebenen Erkenntnisse auf das Vorliegen eines Kompensationsmechanismus als Antwort auf den progredienten inflammatorischen Prozess bei CED hin. Diesem Mechanismus liegt eine tendenzielle Steigerung der Immuntoleranz durch die Induktion der IDO1 zugrunde. Entscheidend ist hierbei die Tatsache, dass es in der Folge dieser Induktion des Schlüsselenzyms zu einem verstärkten Verbrauch des Tryptophans mit konsekutiver Bildung von Kynureninderivaten kommt. Diese führen einerseits durch die Aktivierung des AhR zu einer vermehrten Sekretion von IL-22 und andererseits zu einer Ausdifferenzierung naiver $CD4^+$ T-Zellen zu $FoxP3^+$ T_{reg} -Zellen unter Suppression der Th17-Immunantwort [70]. Beide Mechanismen haben das Ziel, die Inflammation einzudämmen bzw. den Toleranzstatus wiederherzustellen.

Den oben beschriebenen Abläufen liegt eine verstärkte Tryptophandepletion durch eine Konfrontation der epithelialen Barriere mit einem verändert zusammengesetzten Mikrobiom zugrunde. Dieser Mangel an Tryptophan entzieht u. a. Laktobazillusstämmen das Substrat für

die Bildung von Indol-3-Derivaten und hemmt die Freisetzung antimikrobieller Peptide, wodurch eine Progression der Inflammation unterhalten wird.

Dementsprechend scheint der Einsatz von Tryptophan bzw. dessen Metaboliten Nicotinamid in Anlehnung an bereits etablierte Therapieansätze bei Pellagra und aktinischer Keratose vielversprechend zu sein [120, 121]. Dies würde zu einem Paradigmenwechsel in der Therapie der CED führen, zumal dieser essentiellen Aminosäure eine Schlüsselrolle in der Aufrechterhaltung der intestinalen Homöostase zukommt und durch den Einsatz von Tryptophan ein frühzeitiger Eingriff in den inflammatorischen Prozess ermöglicht wird, anders als bei den derzeit zu Verfügung stehenden Therapieoptionen, die auf der Suppression bereits etablierter entzündlicher Prozesse basieren [85, 86].

Die Messung des Tryptophans sowie dessen Abbauprodukte über den Kynureninstoffwechselweg, insbesondere Kynurenin und Chinolinsäure sowie deren Relation zum Tryptophan als Aktivitätsparameter, könnte zukünftig als Ergänzung zur derzeitigen Labordiagnostik zur Anwendung kommen. In therapeutischer Hinsicht sind zukünftige prospektive Studien erforderlich, um den supplementären Einsatz von Tryptophan bzw. dessen Metaboliten hinsichtlich einer günstigen Beeinflussung des Krankheitsverlaufs zu evaluieren. Die Supplementierung ist durch den Einsatz einer verzögert freisetzenden Galenik, einem sog. Multi-Matrix-System, denkbar, um das Substrat dem Ileum-/Kolonepithel gezielt zur Verfügung zu stellen.

Hinsichtlich der statistischen Auswertung der Daten bleibt zu erwähnen, dass nicht für multiples Testen adjustiert wurde, da es sich um eine explorative Studie handelt, mit deren Hilfe zunächst ein allgemeiner Überblick über die Rolle des Tryptophans bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen vermittelt werden sollte. Alle Effekte müssen in unabhängigen Studien verifiziert werden.

5 Zusammenfassung

Der Morbus Crohn und die Colitis ulcerosa stellen die beiden Hauptformen der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen dar und zeichnen sich durch eine schubweise verlaufende Entzündung der Darmschleimhaut aus, deren polygene Ätiologie zwar bestätigt, jedoch noch nicht abschließend aufgedeckt ist.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde bei 555 Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung und 291 gesunden Kontrollen die Bedeutung der essentiellen Aminosäure Tryptophan analysiert. Hierzu wurde mithilfe statistischer Korrelationsanalysen die Beziehung des im Serum gemessenen Tryptophanspiegels zu unterschiedlichen Parametern, u. a. Krankheitsaktivität, Laborparametern, Befallsmuster sowie weiteren anamnestisch erhobenen Daten, ermittelt.

Basierend auf diesen deskriptiven Daten wurden bei 148 ausgewählten Patienten und 100 gesunden Kontrollpersonen die Metaboliten des Tryptophans bestimmt, um Erkenntnisse hinsichtlich der ermittelten Abbauprodukte entlang des Kynureninstoffwechselweges und deren Relation zum Tryptophan zu erlangen. Anhand der gewonnenen analytischen Daten konnten Rückschlüsse auf die Aktivität des Schlüsselenzyms Indolamin-2,3-Dioxygenase 1 bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen gewonnen und damit die krankheitsbezogenen Unterschiede zwischen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa beleuchtet werden.

In einer weiteren Subkohorte von 28 CED-Patienten wurde die Interleukin-22-Konzentration ermittelt und die der Erkrankung zugrunde liegenden Pathomechanismen unter Berücksichtigung des Tryptophanspiegels näher beleuchtet.

Die statistische Analyse bestätigte die Arbeitshypothese hinsichtlich eines erniedrigten Tryptophanspiegels bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, insbesondere beim Morbus Crohn, bei dem es im Rahmen der Th1-Immunantwort neben der Aktivierung durch $\text{TNF-}\alpha$ zu einer zusätzlichen Aktivierung der Indolamin-2,3-Dioxygenase 1 durch Interferon- γ kommt. Die damit einhergehende Tryptophandepletion korreliert mit den Parametern der Krankheitsaktivität.

Aus den gewonnenen Ergebnissen dieser Arbeit leitet sich ein möglicher Einsatz der Messung von Tryptophan bzw. dessen Metaboliten in der CED-Diagnostik ab. Weiterhin könnte sich durch die Supplementierung von Tryptophan bzw. dessen Metaboliten wie Nicotinamid ein neuer Therapieansatz zur frühzeitigen Beeinflussung des Krankheitsverlaufs erschließen. Dies bedarf jedoch der Validierung durch weitere klinische Studien.

6 Literaturverzeichnis

1. Baumgart, D. C., Sandborn (2007): Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet*, 369(9573), 1641-1657.
2. Molodecky, N. A., Soon, I. S., Rabi, D. M., Ghali, W. A., Ferris, M., Chernoff, G., Benchimol, E. I., Ranaccione, R., Ghosh, S., Barkema, H.W., Kaplan, G. G. (2012): Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*, 142(1), 46-54.
3. Cosnes, J., Gowerrousseau, C., Seksik, P., Cortot, A. (2011): Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, 140(6), 1785-1794.
4. Magro, F., Langner, C., Driessen, A., Ensari, A., Geboes, K., Mantzaris, G. J., Villanacci, V., Becheanu, G., Borralho Nunes, P., Cathomas, G., Fries, W., Jouret-Mourin A., Mescoli, C., de Petris, G., Rubio, C.A., Shepherd, N.A., Vieth, M., Eliakim, R. (2013): European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, 7(10), 827-851.
5. Nikolaus, S., Schreiber, S. (2007): Diagnostics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 133(5), 1670-1689.
6. Caprilli, R., Gassull, M. A., Escher, J. C., Moser, G., Munkholm, P., Forbes, A., Hommes, D. W., Lochs, H., Angelucci, E., Cocco, A., Vucelic, B., Hildebrand, H., Kolacek, S., Riis, L., Lukas, M., de Franchis, R., Hamilton, M., Jantschek, G., Michetti, P., O'Morain, C., Anwar, M. M., Freitas, J.L., Mouzas, I. A., Baert, F., Mitchell, R., Hawkey, C. J. (2006): European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut*, 55(Suppl. 1), i36-i58.
7. Hoffmann, J. C., Kroesen, A. J., Klump, B. (2004): Chronisch entzündliche Darmerkrankungen – Das CED-Handbuch für Klinik und Praxis. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

8. Lee, Y-M., Kaplan, M. M. (1995): Primary sclerosing cholangitis. *N. Engl. J. Med.*, 332(14), 924-933.
9. Olsson, R., Danielsson, A., Järnerot, G., Lindström, E., Lööf, L., Rolny, P., Rydén, B. O., Tysk, C., Wallerstedt, S. (1991): Prevalence of primary sclerosing cholangitis in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 100(5), 1319-1323.
10. Bambha, K., Kim, W. R., Talwalkar, J., Torgerson, H., Benson, J. T., Therneau, T. M., Loftus, E. V., Yawn, B. P., Dickson, E. R., Melton, L. J. (2003): Incidence, clinical spectrum, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in a United States community. *Gastroenterology*, 125(5), 1364-1369.
11. Eaden, J. A., Abrams K. R., Mayberry J. F. (2001): The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*, 48(4), 526-535.
12. Brentnall, T., Haggitt, R., Rabinovitch, P., Kimmey, M., Bronner, M., Levine, D., Kowdley, K., Stevens, A., Crispin, D., Emond, M., Rubin, C. (1996): Risk and natural history of colonic neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 110(2), 331-338.
13. Soetikno, R. M., Lin, O. S., Heidenreich, P. A., Young, H. S., Blackstone, M. O. (2002): Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointestinal Endoscopy*, 56(1), 48-54.
14. Silverberg, D., Rogers, A. G. (1964): Toxic megacolon in ulcerative Colitis. *Can. Med. Assoc. J.*, 90(5), 357-363.
15. Fagan, E. A., Dyck, R. F., Maton, P. N., Hodgson, H. J. F., Chadwick, V. S., Petrie, A., Pepys, M.B. (1982): Serum levels of C-reactive protein in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Eur. J. Clin. Invest.*, 12, 351-359.
16. Henriksen, M., Jahnsen, J., Lygren, I., Stray, N., Sauar, J., Vatn, M. H., Moum, B. (2008):

- C-reactive protein: a predictive factor and marker of inflammation in inflammatory bowel disease. Results from a prospective population-based study. *Gut*, 57, 1518-1523.
17. Herrlinger, K. R., Dittmann, R., Weitz, G., Wehkamp, J., Ludwig, D., Schwab, M., Stange, E. F., Fellermann, K. (2004): Serum procalcitonin differentiates inflammatory bowel disease and self-limited colitis. *Inflamm. Bowel Dis.*, 10(3), 229-233.
 18. Aadland, E., Fagerhol, M. K. (2002): Faecal calprotectin: a marker of inflammation throughout the intestinal tract. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 14(8), 823-825.
 19. Preiß, J. C., Bokemeyer, B., Buhr, H. J., Dignaß, A., Häuser, W., Hartmann, F., Herrlinger, K. R., Kaltz, B., Kienle, P., Kruis, W., Kucharzik, T., Langhorst, J., Schreiber, S., Siegmund, B., Stallmach, A., Stange, E. F., Stein, J., Hoffmann, J. C. (2014). Aktualisierte S3-Leitlinie – „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ 2014. *Z. Gastroenterol.*, 52(12), 1431-1484.
 20. Dignass, A., Preiß, J., Aust, D., Autschbach, F., Ballauff, A., Barretton, G., Bokemeyer, B., Fichtner-Feigl, S., Hagel, S., Herrlinger, K., Jantschek, G., Kroesen, A., Kruis, W., Kucharzik, T., Langhorst, J., Reinshagen, M., Rogler, G., Schleiermacher, D., Schmidt, C., Schreiber, S., Schulze, H., Stange, E., Zeitz, M., Hoffmann, J., Stallmach, A. (2011): Aktualisierte Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa 2011 – Ergebnisse einer Evidenzbasierten Konsensuskonferenz. *Z. Gastroenterol.*, 49, 1276-1341.
 21. Gasche, C., Lomer, M. C. E., Cavill, I., Weiss, G (2004): Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut*, 53(8), 1190-1198.
 22. Steinfeld, J. L., Davidson, J. D., Gordon Jr., R. S., Greene, F. E. (1960): The mechanism of hypoproteinemia in patients with regional enteritis and ulcerative colitis. *Am. J. Med.*, 29(3), 405-415.

23. Reese G. E., Constantinides V. A., Simillis C., Darzi, A. W., Orchard, T. R., Fazio, V. W., Tekkis, P.P. (2006): Diagnostic precision of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.*, 101, 2410-2422.
24. Haber, H. P., Busch, A., Ziebach, R., Dette, S., Ruck, P., Stern, M. (2002): Ultrasonographic findings correspond to clinical, endoscopic, and histologic findings in inflammatory bowel disease and other enterocolitides. *J. Ultrasound Med.*, 21(4), 375-382.
25. Satsangi, J., Silverberg, M. S., Vermeire, S., Colombel, J.-F. (2006): The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*, 55, 749-753.
26. Best, W. R., Beckett, J. M., Singleton, J. W., Kern, F. (1976): Development of a Crohn's disease activity index. National cooperative Crohn's disease Study. *Gastroenterology*, 70(3), 439-44.
27. Harvey, R. F., Bradshaw, J. M. (1980): A simple index of Crohn's disease activity. *Lancet*, 1(8167), 514.
28. Lewis, J. D., Chuai, S., Nessel, L., Lichtenstein, G. R., Aberra, F. N., Ellenberg, J. H. (2008): Use of the noninvasive components of the score to assess clinical response in ulcerative colitis. *Inflamm. Bowel Dis.*, 14(12), 1660-1666.
29. Rachmilewitz, D. (1989): Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *BMJ.*, 298(6666), 82-86.
30. Sands, B. E. (2014): New drugs on the horizon for IBD. *Dig. Dis.*, 32(Suppl. 1), 74-81.

31. Duerksen, D. R., Fallows, G., Bernstein, C. N. (2006): Vitamin B12 malabsorption in patients with limited ileal resection. *Nutrition*, 22(11-12), 1210-1213.
32. Gasche, C., Berstad, A., Befrits, R., Beglinger, C., Dignass, A., Erichsen, K., Gomollon, F., Hjortswang, H., Koutroubakis, I., Kulnigg, S., Oldenburg, B., Rampton, D., Schroeder, O., Stein, J., Travis, S., Assche, G. van (2007): I Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. *Inflamm. Bowel Dis.*, 13(12), 1545-1553.
33. Franke, A., McGovern, D. P. B., Barrett, J. C., Wang, K., Graham, L., Ahmad, T., Lees, C. W., Balschun, T., Lee, J., Anderson, C. A., Bis, J. C., Bumpstead, S., Ellinghaus, D., Festen, E. M., Georges, M., Haritunians, T., Jostins, L., Rotter, I., Schumm, P., Sharma, Y., Simms, L. A., Taylor, K. D., Whiteman, D., Wijmenga, C., Baldassano, R. N., Barclay, M., Bayless, T. M., Brand, S., Büning, C., Cohen, A., Colombel, J. F., Cottone, M., Stronati, L., Denson, T., De Vos, M., D'Inca, R., Dubinsky, M., Edwards, C., Florin, T., Franchimont, D., Gearry, R., Glas, J., Van Gossum, A., Guthery, S. L., Halfvarson, J., Verspaget, H. W., Hugot, J. P., Karban, A., Laukens, D., Lawrance, I., Lemann, M., Levine, A., Libioulle, C., Louis, E., Mowat, C., Newman, W., Panés, J., Phillips, A., Proctor, D. D., Regueiro, M., Russell, R., Rutgeerts, P., Sanderson, J., Sans, M., Seibold, F., Steinhardt, A. H., Stokkers, P. C., Torkvist, L., Kullak-Ublick, G., Wilson, D., Walters, T., Targan, S. R., Brant, S. R., Rioux, J. D., D'Amato, M., Weersma, R. K., Kugathasan, S., Griffiths, A. M., Mansfield, J. C., Vermeire, S., Duerr, R. H., Silverberg, M. S., Satsangi, J., Schreiber, S., Cho, J. H., Annese, V., Hakonarson, H., Daly, M. J., Parkes, M. (2010): Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. *Nat. Genet.*, 42(12), 1118-1125.
34. Anderson, C. A., Boucher, G., Lees, C. W., Franke, A., D'Amato, M., Taylor, K. D., Lee, J. C., Goyette, P., Imielinski, M., Latiano, A., Lagacé, C., Scott, R., Amininejad, L., Bumpstead, S., Baidoo, L., Baldassano, R. N., Barclay, M., Bayless, T. M., Brand, S., Büning, C., Colombel, J. F., Denson, L. A., De Vos, M., Dubinsky, M., Edwards, C., Ellinghaus, D., Fehrmann, R. S., Floyd, J. A., Florin, T., Franchimont, D., Franke, L., Georges, M., Glas, J., Glazer, N. L., Guthery, S. L., Haritunians, T., Hayward, N. K.,

- Hugot, J. P., Jobin, G., Laukens, D., Lawrance, I., Lémann, M., Levine, A., Libioulle, C., Louis, E., McGovern, D. P., Milla, M., Montgomery, G. W., Morley, K. I., Mowat, C., Ng, A., Newman, W., Ophoff, R. A., Papi, L., Palmieri, O., Peyrin-Biroulet, L., Panés, J., Phillips, A., Prescott, N. J., Proctor, D. D., Roberts, R., Russell, R., Rutgeerts, P., Sanderson, J., Sans, M., Schumm, P., Seibold, F., Sharma, Y., Simms, L. A., Seielstad, M., Steinhart, A. H., Targan, S. R., van den Berg, L., H., Vatn, M., Verspaget, H., Walters, T., Wijmenga, C., Wilson, D. C., Westra, H. J., Xavier, R. J., Zhao, Z. Z., Ponsioen, C., Y., Andersen, V., Torkvist, L., Gazouli, M., Anagnou, N. P., Karlsen, T. H., Kupcinskis, L., Sventoraityte, J., Mansfield, J. C., Kugathasan, S., Silverberg, M. S., Halfvarson, J., Rotter, J. I., Mathew, C. G., Griffiths, A. M., Gearry, R., Ahmad, T., Brant, S. R., Chamailard, M., Satsangi, J., Cho, J. H., Schreiber, S., Daly, M. J., Barrett, J. C., Parkes, M., Annese, V., Hakonarson, H., Radford-Smith, G., Duerr, R. H., Vermeire, S., Weersma, R. K., Rioux, J. D. (2011): Meta-analysis identifies 29 additional ulcerative colitis risk loci, increasing the number of confirmed associations to 47. *Nat. Genet.*, 43(3), 246-252.
35. Lees, C. W., Barrett, J. C., Parkes, M., Satsangi, J. (2011): New IBD genetics: common pathways with other diseases. *Gut*, 60(12), 1739-1753.
36. McGovern, D. P. B., Gardet, A., Törkvist, L., Goyette, P., Essers, J., Taylor, K. D., Neale, B. M., Ong, R. T., Lagacé, C., Li, C., Green, T., Stevens, C. R., Beauchamp, C., Fleshner, P. R., Carlson, M., D'Amato, M., Halfvarson, J., Hibberd, M. L., Lördal, M., Padyukov, L., Andriulli, A., Colombo, E., Latiano, A., Palmieri, O., Bernard, E. J., Deslandres, C., Hommes, D. W., de Jong, D. J., Stokkers, P. C., Weersma, R. K., Sharma, Y., Silverberg, M. S., Cho, J. H., Wu, J., Roeder, K., Brant, S. R., Schumm, L. P., Duerr, R. H., Dubinsky, M. C., Glazer, N. L., Haritunians, T., Ippoliti, A., Melmed, G. Y., Siscovick, D. S., Vasilias, E. A., Targan, S. R., Annese, V., Wijmenga, C., Pettersson, S., Rotter, J. I., Xavier, R. J., Daly, M. J., Rioux, J. D., Seielstad, M. (2010): Genome-wide association identifies multiple ulcerative colitis susceptibility loci. *Nat. Gen.*, 42(4), 332-337.

37. Hisamatsu, T., Suzuki, M., Nadeau, W. J., Podolsky, D. K. (2003). CARD15/NOD2 functions as an antibacterial factor in human intestinal epithelial cells. *Gastroenterology*, 124(4), 993-1000.
38. Barrett, J. C., Lee, J. C., Lees, C. W., Prescott, N. J., Anderson, C. A., Phillips, A., Wesley, E., Parnell, K., Zhang, H., Drummond, H., Nimmo, E. R., Massey, D., Blaszczyk, K., Elliott, T., Cotterill, L., Dallal, H., Lobo, A. J., Mowat, C., Sanderson, J. D., Jewell, D. P., Newman, W. G., Edwards, C., Ahmad, T., Mansfield, J. C., Satsangi, J., Parkes, M., Mathew, C. G., Donnelly, P., Peltonen, L., Blackwell, J. M., Bramon, E., Brown, M. A., Casas, J. P., Corvin, A., Craddock, N., Deloukas, P., Duncanson, A., Jankowski, J., Markus, H. S., Mathew, C. G., McCarthy, M. I., Palmer, C. N., Plomin, R., Rautanen, A., Sawcer, S. J., Samani, N., Trembath, R. C., Viswanathan, A. C., Wood, N., Spencer, C. C., Barrett, J. C., Bellenguez, C., Davison, D., Freeman, C., Strange, A., Donnelly, P., Langford, C., Hunt, S. E., Edkins, S., Gwilliam, R., Blackburn, H., Bumpstead, S. J., Dronov, S., Gillman, M., Gray, E., Hammond, N., Jayakumar, A., McCann, O. T., Liddle, J., Perez, M. L., Potter, S. C., Ravindrarajah, R., Ricketts, M., Waller, M., Weston, P., Widaa, S., Whittaker, P., Deloukas, P., Peltonen, L., Mathew, C. G., Blackwell, J. M., Brown, M. A., Corvin, A., McCarthy, M. I., Spencer, C. C., Attwood, A. P., Stephens, J., Sambrook, J., Ouwehand, W. H., McArdle, W. L., Ring, S. M., Strachan, D. P. (2009): Genome-wide association study of ulcerative colitis identifies three new susceptibility loci, including the HNF4A region. *Nat. Genet.*, 41(12), 1330-1334.
39. Fisher, S. A., Tremelling, M., Anderson, C. A., Gwilliam, R., Prescott, N. J., Nimmo, E. R., Massey, D., Berzuini, C., Johnson, C., Barrett, J. C., Cummings, F. R., Drummond, H., Lees, C. W., Onnie, C. M., Hanson, C. E., Blaszczyk, K., Inouye, M., Ewels, P., Ravindrarajah, R., Keniry, A., Hunt, S., Carter, M., Watkins, N., Ouwehand, W., Lewis, C. M., Cardon, L., Lobo, A., Forbes, A., Sanderson, J., Jewell, D. P., Mansfield, J. C., Deloukas, P., Mathew, C. G., Parkes, M., Satsangi, J. (2008): Genetic determinants of ulcerative colitis include the ECM1 locus and five loci implicated in Crohn's disease, *Nat. Genet.*, 40(6), 710-712.

40. Kraiczy, J., Nayak, K., Ross, A., Raine, T., Mak, T. N., Gasparetto, M., Cario, E., Rakyan, V., Heuschkel, R., Zilbauer, M. (2016): Assessing DNA methylation in the developing human intestinal epithelium: potential link to inflammatory bowel disease. *Mucosal Immunol.*, 9(3), 647-658.
41. Brest, P., Lapaquette, P., Souidi, M., Lebrigand, K., Cesaro, A., Vouret-craviari, V., Mari, B., Barbry, P., Mosnier, J.-F., Hébuterne, X., Harel-Bellan, A., Mograbi, B., Darfeuille-Michaud, A., Hofman, P., (2011): A synonymous variant in IRGM alters a binding site for miR-196 and causes deregulation of IRGM-dependent xenophagy in Crohn's disease. *Nat. Genet.*, 43(3), 242-245.
42. Schlee, M., Herrlinger, K. R., Stallmach, A., Noack, F., Fritz, P., Schro, J. M., Bevins, C. L., Fellermann, K., Stange, E. F. (2004). NOD2 (CARD15) mutations in Crohn's disease are associated with diminished mucosal α -defensin expression. *Gut*, 53(11), 1658-1664.
43. Girardin, S. E., Boneca, I. G., Thomas, G., Philpott, D. J., Sansonetti, P. J. (2003). Nod2 is a general sensor of peptidoglycan through muramyl dipeptide (MDP) detection. *J. Biol. Chem.*, 278(11), 8869-8872.
44. Acosta, M. B., Peña, A. S. (2007): Clinical applications of NOD2 / CARD15 mutations in Crohn's disease. *Acta. Gastroenterol. Latinoam.*, 37(1), 49-54.
45. Wehkamp, J., Schmid, M., Stange, E. F. (2007): Defensins and other antimicrobial peptides in inflammatory bowel disease. *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 23(4), 370-378.
46. Wehkamp, J., Wang, G., Kübler, I., Nuding, S., Gregorieff, A., Schnabel, A., Kays, R. J., Fellermann, K., Burk, O., Schwab, M., Clevers, H., Bevins, C. L., Stange, E. F. (2007): The Paneth cell alpha-defensin deficiency of ileal Crohn's disease is linked to Wnt/Tcf-4. *J. Immunol.*, 179(5), 3109-3118.
47. Gersemann, M., Stange, E. F., Wehkamp, J. (2011): From intestinal stem cells to inflammatory bowel diseases. *World J. Gastroenterol.*, 17(27), 3198-3203.

48. Dupont, A., Heinbockel, L., Brandenburg, K., Hornef, M. W. (2014): Antimicrobial peptides and the enteric mucus layer act in concert to protect the intestinal mucosa. *Gut Microbes*, 5(6), 761-765.
49. Atuma, C., Strugala, V., Allen, A., Holm, L. (2001): The adherent gastrointestinal mucus gel layer: thickness and physical state in vivo. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 280(5), G922-G929.
50. Eehalt, R., Wagenblast, J., Erben, G., Lehmann, W. D., Hinz, U., Merle, U., Stremmel, W. (2004): Phosphatidylcholine and lysophosphatidylcholine in intestinal mucus of ulcerative colitis patients. A quantitative approach by nanoElectrospray-tandem mass spectrometry. *Scand. J. Gastroenterol.*, 39(8), 737-742.
51. Schulzke, J. D., Ploeger, S., Amasheh, M., Fromm, A., Zeissig, S., Troeger, H., Richter, J., Bojarski, C., Schumann, M., Fromm, M. (2009): Epithelial tight junctions in intestinal inflammation. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1165, 294-300.
52. Molodecky, N. A., Kaplan, G. G. (2010): Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *Gastroenterol. Hepatol. (N. Y.)*, 6(5), 339-346.
53. Dicksved, J., Halfvarson, J., Rosenquist, M., Ja, G., Tysk, C., Apajalahti, J., Engstrand, L., Jansson, J. K. (2008): Molecular analysis of the gut microbiota of identical twins with Crohn's disease. *ISME J.* 2(7), 716-727.
54. Qin, J., Li, R., Raes, J., Arumugam, M., Solvsten, K., Burgdorf, K. S., Manichanh, C., Nielsen, T., Pons, N., Levenez, F., Yamada, T., Mende, D. R., Li, Xu, J., Li, S., Li, D., Cao, J., Wang, B., Liang, H., Zheng, H., Xie, Y., Tap, J., Lepage, P., Bertalan, M., Batto, J.-M., Hansen, T., Le Paslier, D., Linneberg, A., Nielsen, H. B., Pelletier, E., Renault, P., Sicheritz-Ponten, T., Turner, K., Zhu, H., Yu, C., Li, S., Jian, M., Zhou, Y., Li, Y., Zhang, X., Li, S., Qin, N., Yang, H., Wang, J., Brunak, S., Dore, J., Guarner, F., Kristiansen, K., Pedersen, O., Parkhill, J., Weissenbach, J., Bork, P., Ehrlich, S. D., Wang, J. (2010): A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, 464(7285), 59-65.

55. Ott, S. J., Musfeldt, M., Wenderoth, D. F., Hampe, J., Brant, O., Fölsch, U. R., Timmis, K. N., Schreiber, S. (2004): Reduction in diversity of the colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease. *Gut*, 53(5), 685–93.
56. Morgan, X. C., Tickle, T. L., Sokol, H., Gevers, D., Devaney, K. L., Ward, D. V, Reyes, J., Shah, S., LeLeiko, N., Snapper, S. B., Bousvaros, A., Korzenik, J., Sands, B. E., Xavier, R. J., Huttenhower, C. (2012): Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome Biol.*, 13(9), R79.
57. Peyrin-Biroulet, L., Beisner, J., Wang, G., Nuding, S., Thottathil, S. (2010): Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activation is required for maintenance of innate antimicrobial immunity in the colon. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 107(19), 8772-8777.
58. Foersch, S., Waldner, M. J., Neurath, M. F. (2013): Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel diseases. *Dig. Dis.*, 31(3-4), 317-320.
59. Sheehan, A. L., Warren, B. F., Gear, M. W., L., Shepherd, N. A. (1992): Fat-wrapping in Crohn's disease: pathological basis and relevance to surgical practice, *Br. J. Surg.*, 79(9), 955-958.
60. Xu, H., Barnes, G. T., Yang, Q., Tan, G., Yang, D., Chou, C. J., Sole, J., Nichols, A., Ross, J. S., Tartaglia, L. A., Chen, H. (2003): Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance, *J. Clin. Invest.*, 112(12), 1821-1830.
61. Siegmund, B. (2014): *Der Internist*, 55(8), 887.
62. Mueller, C. (2012). Danger-associated molecular patterns and inflammatory bowel disease: is there a connection ? *Dig. Dis.*, 30(Suppl. 3), 40-46

63. Kamada, N., Hisamatsu, T., Okamoto, S., Chinen, H., Kobayashi, T., Sato, T., Sakuraba, A., Kitazume, M. T., Sugita, A., Koganei, K., Akagawa, K. S., Hibi, T. (2008): Unique CD14 intestinal macrophages contribute to the pathogenesis of Crohn disease via IL-23/IFN-gamma axis. *J. Clin. Invest.*, 118(6), 2269-2280.
64. Matsushima, K., Nagai, S. (2012): Unraveling the mystery of the hygiene hypothesis through *Helicobacter pylori* infection. *J. Clin. Invest.*, 122(3), 801–804.
65. Fiocchi, C. (2012): Genetic Risk Factors in IBD : Impaired Control of the Genes and “In-Vironment”: How Will Our Concepts on the Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease Develop in the Future ?, *Dig. Dis.*, 30(Suppl. 3), 2-11.
66. Parronchi, P., Romagnani, P., Annunziato, F., Sampognaro, S., Beccchio, A., Giannarini, L., Maggi, E., Pupilli, C., Tonelli, F., Romagnani, S. (1997): Short communication interleukin-12 expression in the gut of patients with Crohn’s disease, *Am. J. Pathol.*, 150(3), 823-832.
67. Brand, S. (2009): Crohn’s disease : Th1 , Th17 or both ? The change of a paradigm : new immunological and genetic insights implicate Th17 cells in the pathogenesis of Crohn’s disease, *Gut*, 58(8), 1152-1167.
68. Lee, J. S., Cella, M., McDonald, K. G., Garlanda, C., Kennedy, G. D., Nukaya, M., Mantovani, A., Kopan, R., Bradfield, C. A., Newberry, R. D., Colonna, M. (2011): AHR drives the development of gut ILC22 cells and postnatal lymphoid tissues via pathways dependent on and independent of Notch. *Nat. Immunol.*, 13(2), 144-151.
69. Veldhoen, M., Hirota, K., Westendorf, A. M., Buer, J., Dumoutier, L., Renauld, J. C., Stockinger, B. (2008): The aryl hydrocarbon receptor links TH17-cell-mediated autoimmunity to environmental toxins. *Nature*, 453, 106-109.
70. Romani, L., Zelante, T., De Luca, A., Iannitti, R. G., Moretti, S., Bartoli, A., Aversa, F. Puccetti, P. (2014): Microbiota control of a tryptophan – AhR pathway in disease tolerance to fungi. *Eur. J. Immunol.*, 44(11), 3192-3200.

71. Opitz, C. A., Litzenburger, U. M., Sahm, F., Ott, M., Tritschler, I., Trump, S., Schumacher, T., Jestaedt, L., Schrenk, D., Weller, M., Jugold, M., Guillemin, G. J., Miller, C. L., Lutz, C., Radlwimmer, B., Lehmann, I., Deimling, A. von, Wick, W., Platten, M. (2011). An endogenous tumour-promoting ligand of the human aryl hydrocarbon receptor. *Nature*, 478, 197-203.
72. Zelante, T., Iannitti, R. G., Cunha, C., De Luca, A., Giovannini, G., Pieraccini, G., Zecchi, R., Angelo, C. D., Massi-Benedetti, C., Fallarino, F., Carvalho, A., Puccetti, P., Romani, L. (2013): Tryptophan catabolites from microbiota engage aryl hydrocarbon receptor and balance mucosal reactivity via interleukin-22. *Immunity*, 39(2), 372-385.
73. Zheng, Y., Valdez, P. A., Danilenko, D. M., Hu, Y., Sa, S. M., Gong, Q., Abbas, A. R., Modrusan, Z., Ghilardi, N., Sauvage, F. J., Ouyang, W. (2008): Interleukin-22 mediates early host defense against attaching and effacing bacterial pathogens. *Nat. Med.*, 14(3), 282-289.
74. Lamas, B., Richard, M. L., Leducq, V., Pham, H., Michel, M.-L., Da Costa, G., Bridonneau, C., Jegou, S., Hoffmann, T. W., Natividad, J. M., (2016): CARD9 impacts colitis by altering gut microbiota metabolism of tryptophan into aryl hydrocarbon receptor ligands. *Nat. Med.*, 22(6), 598-605.
75. Keszthelyi, D., Troost, F. J., Masclee, A. A. (2009): Understanding the role of tryptophan and serotonin metabolism in gastrointestinal function. *Neurogastroenterol. Motil.*, 21(12), 1239-1249.
76. Camargo, S. M. R., Singer, D., Makrides, V., Huggel, K., Pos, K. M., Wagner, C. A., Kuba, K., Danilczyk, U., Skovby, F., Kleta, R., Penninger, J. M., Verrey, F. (2009): Tissue-Specific Amino Acid Transporter Partners ACE2 and Collectrin Differentially Interact With Hartnup Mutations. *Gastroenterology*, 136(3), 872-882.
77. Richard, D. M., Dawes, M. A., Mathias, C. W., Acheson, A., Hill-Kapturczak, N., Dougherty, D. M. (2009): L-Tryptophan: Basic Metabolic Functions, Behavioral Research and Therapeutic Indications. *Int. J. Tryptophan Res*, 2, 45-60.

78. Bender, D. A. (1982): Biochemistry of Tryptophan and Disease. *Molecular Aspects of Medicine*, 6, 101-197.
79. Peters, J. C. (1991): Tryptophan nutrition and metabolism: an overview. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 294, 345-58.
80. Gupta, N. K., Thaker, A., Kanuri, N., Riehl, T. E., Rowley, C. W., Stenson, W. F., Ciorba, M. A. (2012): Serum analysis of tryptophan catabolism pathway: correlation with Crohn's disease activity. *Inflamm. Bowel Dis.*, 18(7), 1214-1220.
81. Taylor, W., Feng, G. (1991): Relationship between interferon-gamma, indoleamine 2,3-dioxygenase, and tryptophan catabolism. *FASEB J.*, 5(11), 2516-2522.
82. Pfefferkorn, E. R. (1984): Interferon γ blocks the growth of *Toxoplasma gondii* in human fibroblasts by inducing the host cells to degrade tryptophan. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 81, 908-912.
83. Babcock, T. A., Carlin, J. M. (2000): Transcriptional activation of indoleamine dioxygenase by interleukin 1 and tumor necrosis factor alpha in interferon-treated epithelial cells. *Cytokine*, 12(6), 588-594.
84. Matteoli, G., Mazzini, E., Iliev, I. D., Miletì, E., Fallarino, F., Puccetti, P., Chieppa, M., Rescigno, M. (2010): Gut CD103⁺ dendritic cells express indoleamine 2,3-dioxygenase which influences T regulatory/T effector cell balance and oral tolerance induction. *Gut*, 59(5), 595-604.
85. Hashimoto, T., Perlot, T., Rehman, A., Trichereau, J., Ishiguro, H., Paolino, M., Sigl, V., Hanada, T., Hanada, R., Lipinski, S., Wild, B., Camargo, S. M. R., Singer, D., Richter, A., Kuba, K., Fukamizu, A., Schreiber, S., Clevers, H., Verrey, F., Rosenstiel, P., Penninger, J. M. (2012): ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature*, 487(7408), 477-481.

86. Bettenworth D., Nowacki T. M., Ross M., Kyme, P., Schwammbach, D., Kerstiens, L., Thoennissen, G. B., Bokemeyer, C., Hengst, K., Berdel, W. E., Heidemann, J., Thoennissen, N. H. (2014): Nicotinamide treatment ameliorates the course of experimental colitis mediated by enhanced neutrophil-specific antibacterial clearance. *Mol. Nutr. Food. Res.*, 58(7), 1474-1490.
87. Hisamatsu, T., Okamoto, S., Hashimoto, M., Muramatsu, T., Uo, M., Kitazume, M. T., Matsuoka, K., Yajima, T., Inoue, N., Kanai, T., Ogata, H., Iwao, Y., Yamakado, M., Sakai, R., Ono, N., Ando, T., Suzuki, M., Hibi, T. (2012): Novel, objective, multivariate biomarkers composed of plasma amino acid profiles for the diagnosis and assessment of inflammatory bowel disease. *PLoS One*, 7(1), e31131.
88. Donohoe, D. R., Garge, N., Zhang, X., Sun, W., O'Connell, T. M., Bunger, M. K., Bultman, S. J. (2011): The microbiome and butyrate regulate energy metabolism and autophagy in the mammalian colon. *Cell Metab.*, 13(5), 517-526.
89. Mazmanian, S. K., Round, J. L., Kasper, D. L., (2008): A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease. *Nature*, 53(7195), 620-625.
90. Schlee, M., Wehkamp, J., Altenhoefer, A., Oelschlaeger, T. A., Stange, E. F., Fellermann, K. (2007): Induction of Human beta-Defensin 2 by the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is mediated through flagellin. *Infect. Immun.*, 75(5), 2399-2407.
91. Sperandio, B., Regnault, B., Guo, J., Zhang, Z., Jr, S. L. S., Sansonetti, P. J., Thierry, P. (2008): Virulent *Shigella flexneri* subverts the host innate immune response through manipulation of antimicrobial peptide gene expression. *J. Exp. Med.*, 205(5), 1121-1132.
92. Li, W., Katz, B. P., Spinola, S. M. (2011) *Haemophilus ducreyi* lipooligosaccharides induce expression of the immunosuppressive enzyme indoleamine-2,3-dioxygenase via type I interferons and tumor necrosis factor alpha in human dendritic cells. *Infect. Immun.*, 79(8), 3338-3347.

93. Currier, A. R., Ziegler, M. H., Riley, M. M., Babcock, T. A., Telbis, V. P., Carlin, J. M. (2000): Tumor necrosis factor-alpha and lipopolysaccharide enhance interferon-induced antichlamydial indoleamine dioxygenase activity independently. *J. Interferon Cytokine Res.* 20(4), 369-376.
94. Mellor, A. L., Munn, D. H. (2004): IDO expression by dendritic cells: tolerance and tryptophan catabolism. *Nat. Rev. Immunol.*, 4(10), 762-774.
95. Yanofsky C. (2007): RNA-based regulation of genes of tryptophan synthesis and degradation, in bacteria. *RNA*, 13(8), 1141-1154.
96. Li, G., Young, K. D. (2013): Indole production by the tryptophanase TnaA in *Escherichia coli* is determined by the amount of exogenous tryptophan. *Microbiology*, 159(Pt 2), 402-410.
97. Bansal, T., Alaniz, R. C., Wood, T. K., Jayaraman, A. (2010): The bacterial signal indole increases epithelial-cell tight-junction resistance and attenuates indicators of inflammation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 107(1), 228-233.
98. Strober, W., Zhang, F., Kitani, A., Fuss, I., Fichtner-Feigl, S. (2010): Proinflammatory cytokines underlying the inflammation of Crohn's disease. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 26(4), 310-317.
99. Robinson, C. M., Hale, P. T., Carlin, J. M. (2005): The role of IFN-gamma and TNF-alpha-responsive regulatory elements in the synergistic induction of indoleamine dioxygenase. *J. Interferon Cytokine Res.*, 25(1), 20-30.
100. Nikolaus, S., Schulte, B., Al-Massad, N., Thieme, F., Schulte, D. M., Bethge, J., Rehman, A., Tran, F., Aden, K., Häsler, R., Moll, N., Schütze, G., Schwarz, M. J., Waetzig, G. H., Rosenstiel, P., Krawczak, M., Szymczak, S. and Schreiber, S., Increased Tryptophan Metabolism is Associated With Activity of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* (2017), doi: 10.1053/j.gastro.2017.08.028.

101. Terada, T., Shimada, Y., Pan, X., Kishimoto, K. (2005): Expression profiles of various transporters for oligopeptides, amino acids and organic ions along the human digestive tract. *Biochem. Pharmacol.* 70(12), 1756-1763.
102. Sartor, R. B. (2008). Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, 134(2), 577-594.
103. Sokol, H., Pigneur, B., Watterlot, L., Lakhdari, O., Bermúdez-Haumarán, L. G., Gratadoux, J. J., Blugeon, S., Bridonneau, C., Furet, J. P., Corthier, G., Grangette, C., Vassez, N., Pochart, P., Trugnan, G., Thomas, G., Blottière, H. M., Doré, J., Marteau, P., Seksik, P., Langella, P. (2008): *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients, 105(43). *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 105(43), 16731-16736.
104. Darfeuille-Michaud, A., Boudeau, J., Bulois, P., Neut, C., Glasser, A. L., Barnich, N., Bringer, M. A., Swidsinski, A., Beaugerie, L., Colombel, J. F. (2004): High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 127(2), 412-421.
105. Knarreborg, A., Beck, J., Jensen, M., Laue, A., Agergaard, N. & Jensen, B. (2002): Effect of non-starch polysaccharides on production and absorption of indolic compounds in entire male pigs. *Anim. Sci.*, 74, 445-453.
106. Nemeth, E., Rivera, S., Gabayan, V., Keller, C., Taudorf, S., Pedersen, B. K., Ganz, T. (2004): IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J. Clin. Invest.*, 113(9), 1271-1276.
107. Nemeth, E., Tuttle, M. S., Powelson, J., Vaughn, M. B., Donovan, A., Ward, D. M., Ganz, T., Kaplan, J. (2004): Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*, 306(5704), 2090-2093.
108. Collins, J. F., Wessling-Resnick, M., Knutson, M. D. (2008): Hepcidin regulation of iron transport. *J. Nutr.*, 138(11), 2284-2288.

109. Dallaglio, G., Law, E., Means, R. T. Jr. (2006): Hepcidin inhibits in vitro erythroid colony formation at reduced erythropoietin concentrations. *Blood*, 107(7), 2702-2704.
110. Huang, S., Ma, J., Zhu, M., Ran, Z. (2017): Status of serum vitamin B12 and folate in patients with inflammatory bowel disease in China. *Intest. Res.*, 15(1), 103-108.
111. Kaser, A., Brandacher, G., Steurer, W., Kaser, S., Offner, F. A., Zoller, H., Theurl, I., Widder, W., Molnar, C., Ludwiczek, O., Atkins, M. B., Mier, J. W., Tilg, H. (2016): Interleukin-6 stimulates thrombopoiesis through thrombopoietin: role in inflammatory thrombocytosis, *Blood*, 98(9), 2720-2725.
112. Kaushansky, K. (1998): Thrombopoietin. *N. Engl. J. Med.* 339(11), 746-754.
113. Rote Liste Service GmbH (2017), Rote Liste 2017, 57. Ausgabe, S. 811, 812, 1386, 1554, Rote Liste Service GmbH, Frankfurt/Main.
114. Marchesini, G., Avagnina, S., Barantani, E. G., Ciccarone, A. M., Corica, F., Dall'Aglia, E., Dalle, Grave, R., Morpurgo, P. S., Tomasi, F., Vitacolonna, E. (2005): Aminotransferase and gamma-glutamyltranspeptidase levels in obesity are associated with insulin resistance and the metabolic syndrome. *J. Endocrinol. Invest.*, 28(4), 333-339.
115. Rote Liste Service GmbH (2017), Rote Liste 2017, 57. Ausgabe, S. 786 ff., 804 ff., 811, 812, 1386, 1554, Frankfurt/Main.
116. Wolf, A. M., Wolf, D., Rumpold, H., Moschen, A. R., Kaser, A., Obrist, P., Fuchs, D., Brandacher, G., Winkler, C., Geboes, K., Rutgeerts, P., Tilg, H. (2004): Overexpression of indoleamine 2,3-dioxygenase in human inflammatory bowel disease, *Clin. Immunol.*, 113(1), 47-55.
117. Gurtner G. J., Newberry R. D., Schloemann S. R., McDonald, K. G., Stenson, W. F. (2003): Inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase augments trinitrobenzene sulfonic acid colitis in mice. *Gastroenterology*, 125(6), 1762-1773.

118. Yau, Y.Y., Leong, R.W., Shin, S., Bustamante, S. Pickford, R., Hejazi, L., Campbell, B., Wasinger, V. C. (2014): Bimodal plasma metabolomics strategy identifies novel inflammatory metabolites in inflammatory bowel diseases. *Discov. Med.*, 18(98), 113-124.
119. Ciorba, M. A. (2013): Indoleamine 2,3 dioxygenase (IDO) in Intestinal Disease. *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 29(2), 147.
120. Hegyi, J., Schwartz, R. A., Hegyi, V. (2004): Pellagra: Dermatitis, dementia, and diarrhea. *International Journal of Dermatology*, 43(1), 1-5.
121. Chen, A. C., Martin, A. J., Choy, B., Fernández-Peñas, P., Dalziel, R. A., McKenzie, C. A., Scolyer, R. A., Dhillon, H. M., Vardy, J. L., Krickler, A., St. George, G., Chinniah, N., Halliday, G. M., Damian, D. L. (2015): A phase 3 randomized trial of nicotinamide for skin-cancer chemoprevention. *New England Journal of Medicine*, 373(17), 1618-1626.
122. Fallarino, F., Grohmann, U., Vacca, C., Bianchi, R., Orabona, c., Spreca, A., Fioretti, M C., Puccetti, P. (2002): T cell apoptosis by tryptophan catabolism, *Cell Death Differ.*, 9(10), 1069-1077.
123. Okuda, S., Nishiyama, N., Saito, H., Katsuki, H. (1996): Hydrogen peroxide-mediated neuronal cell death induced by an endogenous neurotoxin, 3-hydroxykynurenine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93, 12553-12558.
124. Ruffmann, R., Schlick, R., Chirigos, M. A., Budzynsky, W., Varesio, L. (1987): Antiproliferative activity of picolinic acid due to macrophage activation. *Drugs Exp. Clin. Res.*, 13, 607-614.
125. Walczak, K., Dabrowski, W., Langner, E., Zgrajka, W., Pilat, J. Kocki, T. Rzeski, W., Turski, W. A. (2011): Kynurenic acid synthesis and kynurenine aminotransferases expression in colon derived normal and cancer cells. *Scand. J. Gastroenterol.*, 46(7-8), 903-912.

126. Kaszaki, J., Palásthy, Z., Erczes, D., Rácz, A., Torday, C., Varga, G., Vécsei, L., Boros, M. (2008): Kynurenic acid inhibits intestinal hypermotility and xanthine oxidase activity during experimental colon obstruction in dogs. *Neurogastroenterol. Motil.*, 20(1), 53-62.
127. Langner, E., Walczak, K., Jeleniewicz, W., Turski, W. A., Rajtar, G. (2015): Quinaldic acid inhibits proliferation of colon cancer HT-29 cells in vitro: Effects on signaling pathways. *European Journal of Pharmacology*, 757, 21-27.
128. Monteleone, I., Rizzo, A., Sarra, M., Sica, G., Sileri, P., Biancone, L., MacDonald, T. T., Pallone, F., Monteleone, G. (2011): Aryl hydrocarbon receptor-induced signals up-regulate IL-22 production and inhibit inflammation in the gastrointestinal tract. *Gastroenterology*, 141(1), 237-248.
129. Mezrich, J. D., Fechner, J. H., Zhang, X., Brian, P., Burlingham, W. J., Bradfield, C. A. (2010): An Interaction between kynurenine and the aryl hydrocarbon receptor can generate regulatory T cells. *J. Immunol.*, 185(6), 3190-3198.
130. Wolk, K., Kunz, S., Asadullah, K., Sabat, R. (2002): Cutting Edge: Immune Cells as sources and targets of the IL-10 family members? *J. Immunol.*, 168(11), 5397-5402.
131. Brand, S., Beigel, F., Olszak, T., Zitzmann, K., Eichhorst, S. T., Otte, J.-M., Diepolder, H., Marquardt, A., Jagla, W., Popp, A., Leclair, S., Herrmann, K., Seiderer, J., Ochsenu, T., Burkhard, G., Auernhammer, C. J., Dambacher, J. (2006): IL-22 is increased in active Crohn's disease and promotes proinflammatory gene expression and intestinal epithelial cell migration. *Am. J. Physiol.*, 290(4), G827-838.

7 Anhang

Tab. 1: Tryptophanspiegel in Abhängigkeit vom Krankheitsstatus.

	n1	n2	Medianunterschied	KI, u.G.	KI, o.G.	p-Wert
MC vs. Kontrollen	320	291	-6,1000	-7,9	-4,2	$3,447 \times 10^{-10}$
CU vs. Kontrollen	203	291	-2,8000	-4,8	-0,7999	0,006584
CED vs. Kontrollen	555	291	-4,8000	-6,4	-3,1	$1,378 \times 10^{-8}$

Dargestellt sind die Stichprobengrößen (n1 und n2), der Medianunterschied, die untere Grenze des Konfidenzintervalls (KI, u.G.) und die obere Grenze des Konfidenzintervalls (KI, o.G.) sowie der p-Wert in Abhängigkeit vom Krankheitsstatus (MC: Morbus Crohn; CU: Colitis ulcerosa; CED: chronisch entzündliche Darmerkrankungen) (Wilcoxon-Test).

Tab. 2: Tryptophanspiegel in Abhängigkeit vom Geschlecht.

	n1	n2	Medianunterschied	KI, u.G.	KI, o.G.	p-Wert
Männer vs. Frauen (Kontrollen)	182	109	5,6999	3,3	8	$4,327 \times 10^{-6}$
Männer vs. Frauen (Patienten)	244	311	6,5999	4,6	8,6001	$5,85 \times 10^{-10}$

Dargestellt sind die Stichprobengrößen (n1 und n2), der Medianunterschied, die untere Grenze des Konfidenzintervalls (KI, u.G.) und die obere Grenze des Konfidenzintervalls (KI, o.G.) sowie der p-Wert in Abhängigkeit vom Geschlecht (Wilcoxon-Test).

Tab. 3: Tryptophanspiegel in Abhängigkeit vom Fall-Kontroll-Status, getrennt nach Geschlecht.

	n1	n2	Medianunterschied	KI, u.G.	KI, o.G.	p-Wert
Kontrollen vs. Patienten (Männer)	182	244	3,2001	1	5,4	0,003523
Kontrollen vs. Patienten (Frauen)	109	311	4,0999	1,7	6,4	0,0007432

Dargestellt sind die Stichprobengrößen (n1 und n2), der Medianunterschied, die untere Grenze des Konfidenzintervalls (KI, u.G.) und die obere Grenze des Konfidenzintervalls (KI, o.G.) sowie der p-Wert in Abhängigkeit vom Fall-Kontroll-Status (Wilcoxon-Test).

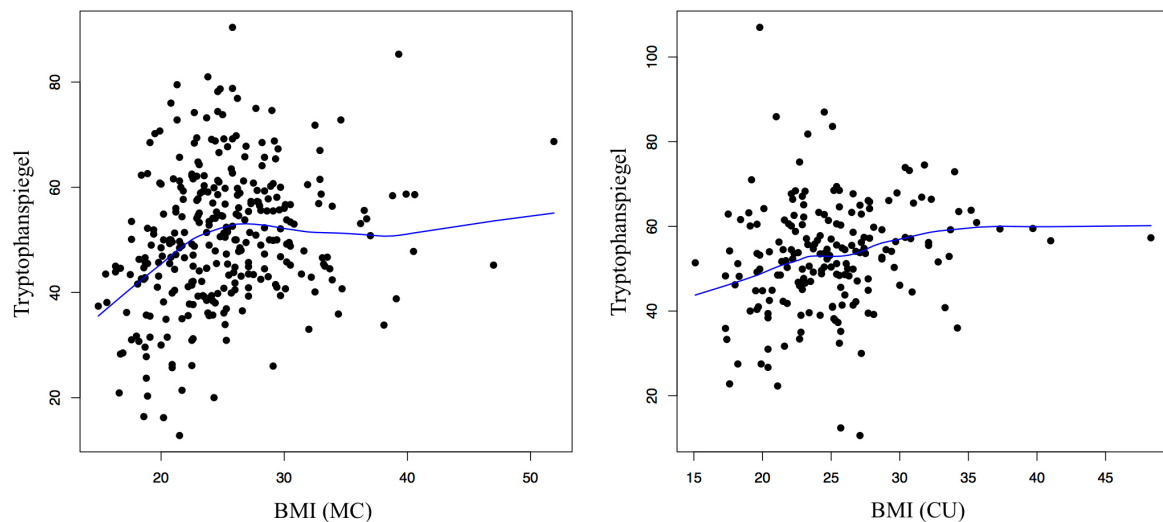


Abb. 1: Verteilung der Tryptophanspiegel in Abhängigkeit vom BMI.

Dargestellt ist die Verteilung des Tryptophanspiegels [$\mu\text{mol/l}$] in Abhängigkeit vom BMI für Morbus Crohn (MC) und Colitis ulcerosa (CU).

Tab. 4: Tryptophanspiegel in Abhängigkeit von Laborparametern.

	n	Spearman-Rangkorrelationskoeffizient	p-Wert
Hämoglobin	555	0,3444	$6,724 \times 10^{-17}$
Hämatokrit	555	0,3310	$1,187 \times 10^{-15}$
CRP	555	-0,1790	$2,216 \times 10^{-5}$
Thrombozyten	555	-0,2893	$3,652 \times 10^{-12}$
Leukozyten	555	-0,0627	0,1401
GOT	554	0,1500	0,0003964
GPT	553	0,1980	$2,691 \times 10^{-6}$
Kreatinin	555	0,2202	$1,604 \times 10^{-7}$

Dargestellt sind die Stichprobengröße (n), der Spearman-Rangkorrelationskoeffizient und der p-Wert in Abhängigkeit von den Laborparametern Hämoglobin, Hämatokrit, C-reaktivem Protein (CRP), Thrombozyten, Leukozyten, Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) und Kreatinin.

Tab. 5: Tryptophanspiegel in Abhängigkeit vom Alter bei Tryptophanmessung.

	n	Spearman-Rangkorrelationskoeffizient	p-Wert
Alter (Männer)	244	0,0117	0,8559
Alter (Frauen)	311	-0,0167	0,7696

Dargestellt sind die Stichprobengröße (n), der Spearman-Rangkorrelationskoeffizient und der p-Wert in Abhängigkeit vom Alter bei Tryptophanmessung.

Tab. 6: Tryptophanspiegel in Abhängigkeit von der Zeit nach Diagnose.

	n	Spearman-Rangkorrelationskoeffizient	p-Wert
Zeit nach Diagnose (Männer)	241	-0,1242	0,05422
Zeit nach Diagnose (Frauen)	305	-0,0139	0,8092

Dargestellt sind die Stichprobengröße (n), der Spearman-Rangkorrelationskoeffizient und der p-Wert in Abhängigkeit von der Zeit nach Diagnose.

Tab. 7: Tryptophanspiegel in Abhängigkeit vom Raucherstatus.

	n1	n2	Medianunterschied	KI, u.G.	KI, o.G.	p-Wert
Jemals Raucher (CU)	58	134	3,8000	0	7,6	0,05303
Jemals Raucher (MC)	154	159	0,7000	-2,1	3,7001	0,6028
Derzeit Raucher (CU)	28	164	3,2000	-2,3	8,4	0,2502
Derzeit Raucher (MC)	104	209	-0,1000	-3,2	3	0,9324

Dargestellt sind die Stichprobengröße (n1 = Ja; n2 = nein), der Medianunterschied, die untere Grenze des Konfidenzintervalls (KI, u.G.) und die obere Grenze des Konfidenzintervalls (KI, o.G.) sowie der p-Wert in Abhängigkeit vom Raucherstatus (MC: Morbus Crohn; CU: Colitis ulcerosa) (Wilcoxon-Test).

Tab. 8: Tryptophanspiegel in Abhängigkeit von der aktuellen Medikamenteneinnahme.

	n1	n2	Medianunterschied	KI, u.G.	KI, o.G.	p-Wert
Steroide	184	165	2,6001	0,1	5,1	0,0466
5-Aminosalicylsäure	237	159	-1,9999	-4,4	0,4	0,1049
Immunsuppressiva	81	266	-0,2000	-3,1	2,9	0,9169
TNF- α -Inhibitoren	224	241	0,7000	-1,7	2,9999	0,5602
andere monoklonale Antikörper	16	512	0,9000	-5,3	7,5	0,7856

Dargestellt sind die Stichprobengrößen (n1 = Ja; n2 = nein), der Medianunterschied, die untere Grenze des Konfidenzintervalls (KI, u.G.) und die obere Grenze des Konfidenzintervalls (KI, o.G.) sowie der p-Wert in Abhängigkeit von der aktuellen Medikamenteneinnahme (Wilcoxon-Test).

Tab. 9: Tryptophanspiegel in Abhängigkeit vom Nachweis von Fisteln oder Abszessen.

	n1	n2	Medianunterschied	KI, u.G.	KI, o.G.	p-Wert
Fisteln oder Abszesse (MC)	214	151	0,8999	-1,8	3,8	0,4975

Dargestellt sind die Stichprobengrößen (n1 = Ja; n2 = nein), der Medianunterschied, die untere Grenze des Konfidenzintervalls (KI, u.G.) und die obere Grenze des Konfidenzintervalls (KI, o.G.) sowie der p-Wert in Abhängigkeit von Fisteln oder Abszessen (Wilcoxon-Test).

Tab. 10: Tryptophanspiegel in Abhängigkeit von Eingriffen am Gastrointestinaltrakt bei Morbus Crohn.

	n1	n2	Medianunterschied	KI, u.G.	KI, o.G.	p-Wert
Eingriffe am GIT (MC)	167	117	3,1000	-0,1999	-6,2999	0,06489

Dargestellt sind die Stichprobengrößen (n1 = Eingriffe am Gastrointestinaltrakt (GIT); n2 = keine Eingriffe am GIT), der Medianunterschied, die untere Grenze des Konfidenzintervalls (KI, u.G.) und die obere Grenze des Konfidenzintervalls (KI, o.G.) sowie der p-Wert in Abhängigkeit von Eingriffen am Gastrointestinaltrakt bei Morbus Crohn (MC) (Wilcoxon-Test).

Tab. 11: Tryptophanmetaboliten bei MC – aktive bzw. inaktive Erkrankung vs. Kontrollen.

	n1	n2	Median1	Median2	Beta	KI, u.G.	KI, o.G.	p-Wert
TRP	100	67	11751,71	8943,96	3246,7800	2327,88	4226,9399	$4,428 \times 10^{-10}$
	100	55	11751,71	10210,00	1143,5201	183,7799	2021,58	0,02092
ANT	63	59	3,40	4,10	-1,6000	-2,7001	-0,4001	0,001931
	63	48	3,40	2,95	-0,1001	-0,8001	0,6	0,7455
3-HK	100	67	9,00	7,00	1,7000	0,4	2,9	0,007937
	100	54	9,00	7,20	1,3001	-0,1	2,6	0,05958
KYA	100	67	7,45	4,80	2,2000	1,2999	3,1001	$9,442 \times 10^{-6}$
	100	55	7,45	5,50	1,8000	0,8	2,7999	0,000537
KYN	100	67	455,45	464,60	7,9000	-54,9	69,5	0,8256
	100	55	455,45	484,10	-13,9262	-79,5	53,9999	0,6496
PIC	100	67	102,15	66,20	29,1147	17,7	40,7001	$1,961 \times 10^{-7}$
	100	55	102,15	62,60	32,2014	20	44,2	$1,8 \times 10^{-7}$
QUD	62	31	1,60	1,40	0,1999	-0,1	0,4	0,2082
	62	23	1,60	1,40	0,2000	-0,0999	0,5	0,2009
QUI	100	67	5,55	59,90	-53,5999	-62	-46,3	$7,658 \times 10^{-28}$
	100	55	5,55	46,70	-41,9000	-48,9	-37,3	$8,381 \times 10^{-25}$
XAN	100	35	5,20	3,90	1,0072	0	2,1	0,05318
	100	44	5,20	3,25	1,5000	0,6001	2,4	0,001454

Dargestellt sind die Anzahl der Kontrollen (n1) und der Patienten (n2) (n2 entspricht in der oberen Zeile jeweils den Patienten im aktiven, in der unteren Zeile jeweils den Patienten im inaktiven Krankheitszustand), der Median der Gruppe n1 (Median1) und der Median der Gruppe n2 (Median2), der Effektschätzer (Beta), die untere Grenze des Konfidenzintervalls (KI, u.G.) und die obere Grenze des Konfidenzintervalls (KI, o.G.) sowie der p-Wert für den Vergleich der jeweiligen Metabolitenkonzentrationen [ng/ml] zwischen aktivem bzw. inaktivem Krankheitszustand bei Morbus Crohn (MC) und Kontrollen (ungepaarter Wilcoxon-Test). Anthranilsäure (ANT); 3-Hydroxykynurenin (3-HK); Kynureninsäure (KYA); Kynurenin (KYN); Picolinsäure (PIC); Chinaldinsäure (QUD); Chinolinsäure (QUI); Tryptophan (TRP); Xanthurensäure (XAN).

Tab. 12: Tryptophanmetaboliten bei CU – aktive bzw. inaktive Erkrankung vs. Kontrollen.

	n1	n2	Median1	Median2	Beta	KI, u.G.	KI, o.G.	p-Wert
TRP	100	63	1175,71	898,4800	898,4800	61,26	1654,02	0,03549
	100	61	11751,71	11516,88	183,7800	-469,6599	837,22	0,5559
ANT	63	58	3,40	3,65	-0,8000	-2,5028	0,5972	0,2409
	63	59	3,40	1,80	1,1000	-0,3028	2,2973	0,1359
3-HK	100	59	9,00	9,41	-0,5145	-1,7146	0,7999	0,4562
	100	61	9,00	9,90	-1,0146	-2,3146	0,2	0,1055
KYA	100	63	7,45	7,10	0,2000	-0,8001	1,2283	0,6614
	100	61	7,45	7,97	-0,2000	-1,2001	0,8281	0,6873
KYN	100	63	455,45	559,36	-103,1896	-156,8033	-45,9233	0,0007411
	100	61	455,45	551,46	-83,8919	-138,4433	-26,9332	0,006001
PIC	100	63	102,15	91,94	9,1083	-1,5548	21,5	0,104
	100	60	102,15	85,32	9,0000	-2,5848	21,3353	0,118
QUD	62	41	1,60	2,01	-0,3122	-0,6122	-0,0122	0,04174
	62	44	1,60	1,81	-0,1123	-0,4123	0,1	0,2352
QUI	100	63	5,55	41,04	-34,9965	-41,9	-26,2	$7,546 \times 10^{-17}$
	100	60	5,55	30,50	-24,4000	-31,7	-18,3425	$2,296 \times 10^{-14}$
XAN	100	44	5,20	5,61	-0,2153	-1,1153	0,6847	0,5237
	100	50	5,20	6,02	-0,5153	-1,4153	0,3847	0,2055

Dargestellt sind die Anzahl der Kontrollen (n1) und der Patienten (n2) (n2 entspricht in der oberen Zeile jeweils den Patienten im aktiven, in der unteren Zeile jeweils den Patienten im inaktiven Krankheitszustand), der Median der Gruppe n1 (Median1) und der Median der Gruppe n2 (Median2), der Effektschätzer (Beta), die untere Grenze des Konfidenzintervalls (KI, u.G.) und die obere Grenze des Konfidenzintervalls (KI, o.G.) sowie der p-Wert für den Vergleich der jeweiligen Metabolitenkonzentrationen [ng/ml] zwischen aktivem bzw. inaktivem Krankheitszustand bei Colitis ulcerosa (CU) und Kontrollen (ungepaarter Wilcoxon-Test). Anthranilsäure (ANT); 3-Hydroxykynurenin (3-HK); Kynureninsäure (KYA); Kynurenin (KYN); Picolinsäure (PIC); Chinaldinsäure (QUD); Chinolinsäure (QUI); Tryptophan (TRP); Xanthurensäure (XAN).

Tab. 13: Tryptophanmetaboliten bei CED – aktive bzw. inaktive Erkrankung vs. Kontrollen.

	n1	n2	Median1	Median2	Beta	KI, u.G.	KI, o.G.	p-Wert
TRP	100	130	11751,71	10005,80	2001,1600	1245,6199	2797,54	$4,337 \times 10^{-7}$
	100	116	11751,71	11190,16	551,3401	-81,68	1204,78	0,08573
ANT	63	117	3,40	3,90	-1,2028	-2,4028	-0,2	0,01263
	63	107	3,40	2,60	0,3000	-0,5	1,1972	0,4463
3-HK	100	126	9,00	8,11	0,6855	-0,4	1,8	0,2164
	100	115	9,00	9,01	0,0854	-1,1	1,2	0,9431
KYA	100	130	7,45	5,55	1,3000	0,4	2,1	0,002981
	100	116	7,45	6,74	0,8000	-0,1	1,6	0,07713
KYN	100	130	455,45	516,76	-48,7351	-99,6	3,6267	0,06532
	100	116	455,45	513,79	-52,9000	-101,8	-0,7	0,04681
PIC	100	130	102,15	79,53	19,4607	9,9999	29,7553	$3,474 \times 10^{-5}$
	100	115	102,15	79,64	20,4000	10,2	30,3	$5,274 \times 10^{-5}$
QUD	62	72	1,60	1,80	-0,0999	-0,3122	0,1878	0,51
	62	67	1,60	1,71	-0,0025	-0,2123	0,2	0,7934
QUI	100	130	5,55	49,40	-44,2000	-48,1924	-38,7	$4,77 \times 10^{-31}$
	100	115	5,55	40,80	-35,1000	-40,6123	-28,9	$3,286 \times 10^{-27}$
XAN	100	79	5,20	5,02	0,3000	-0,5	1,1	0,4902
	100	94	5,20	5,17	0,4453	-0,3154	1,2001	0,2871

Dargestellt sind die Anzahl der Kontrollen (n1) und der Patienten (n2) (n2 entspricht in der oberen Zeile jeweils den Patienten im aktiven, in der unteren Zeile jeweils den Patienten im inaktiven Krankheitszustand), der Median der Gruppe n1 (Median1) und der Median der Gruppe n2 (Median2), der Effektschätzer (Beta), die untere Grenze des Konfidenzintervalls (KI, u.G.) und die obere Grenze des Konfidenzintervalls (KI, o.G.) sowie der p-Wert für den Vergleich der jeweiligen Metabolitenkonzentrationen [ng/ml] zwischen aktivem bzw. inaktivem Krankheitszustand bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) und Kontrollen (ungepaarter Wilcoxon-Test). Anthranilsäure (ANT); 3-Hydroxykynurenin (3-HK); Kynureninsäure (KYA); Kynurenin (KYN); Picolinsäure (PIC); Chinaldinsäure (QUD); Chinolinsäure (QUI); Tryptophan (TRP); Xanthurensäure (XAN).

Tab. 14: Tryptophanmetaboliten bei MC – aktive vs. inaktive Erkrankung.

	n	Median, aktiv	Median, inaktiv	Diff,	KI, u.G.	KI, o.G.	p-Wert
TRP	41	9005,2200	9903,7000	1654,0200	459,45	2736,28	0,006762
ANT	34	3,8000	3,3500	-0,3000	-1,4999	0,5001	0,4994
3-HK	40	6,9500	7,2000	0,7499	-0,65	2,0999	0,3607
KYA	41	4,6000	5,2000	0,0500	-0,45	0,55	0,8088
KYN	41	473,9000	453,0000	-11,8500	-73,55	55,6499	0,7313
PIC	41	66,2000	62,2000	-2,8001	-10,1999	3,8499	0,3924
QUD	11	1,6000	1,2000	-0,0695	-0,5	0,4	0,8588
QUI	41	56,2000	51,0000	-6,7500	-14,15	0,2	0,05114
XAN	20	3,9500	3,9000	-0,5689	-1,85	1,05	0,444

Dargestellt sind die Anzahl der Patienten (n), der Median der Metaboliten im aktiven Krankheitszustand (Median, aktiv) und der Median im inaktiven Krankheitszustand (Median, inaktiv), der Median der Differenz zwischen aktiv und inaktiv (Diff.), die untere Grenze des Konfidenzintervalls (KI, u.G.) und die obere Grenze des Konfidenzintervalls (KI, o.G.) sowie der p-Wert für den Vergleich der jeweiligen Metabolitenkonzentrationen [ng/ml] zwischen aktivem und inaktivem Krankheitszustand bei Morbus Crohn (MC) (gepaarter Wilcoxon-Test). Anthranilsäure (ANT); 3-Hydroxykynurenin (3-HK); Kynureninsäure (KYA); Kynurenin (KYN); Picolinsäure (PIC); Chinaldinsäure (QUD); Chinolinsäure (QUI); Tryptophan (TRP); Xanthurensäure (XAN).

Tab. 15: Tryptophanmetaboliten bei CU – aktive vs. inaktive Erkrankung.

	n	Median, aktiv	Median, inaktiv	Diff.	KI, u.G.	KI, o.G.	p-Wert
TRP	57	10781,7600	11557,7200	888,2700	-71,47	1807,17	0,07255
ANT	51	3,7028	1,7000	-2,5501	-6,1	0	0,04892
3-HK	53	9,4146	10,6000	1,1000	-0,7	2,65	0,2087
KYA	57	6,9000	7,9718	0,6000	-0,15	1,4	0,1114
KYN	57	560,2233	575,3000	-1,9299	-44,255	37,825	0,9114
PIC	56	92,3448	84,1648	0,0969	-6,62	6,44	0,9967
QUD	32	2,0061	2,0123	0,1500	-0,15	0,45	0,2258
QUI	56	41,5412	28,0074	-5,5800	-14,095	2,385	0,1643
XAN	37	6,1153	6,2153	0,5501	-0,4	1,9501	0,2889

Dargestellt sind die Anzahl der Patienten (n), der Median der Metaboliten im aktiven Krankheitszustand (Median, aktiv) und der Median im inaktiven Krankheitszustand (Median, inaktiv), der Median der Differenz zwischen aktiv und inaktiv (Diff.), die untere Grenze des Konfidenzintervalls (KI, u.G.) und die obere Grenze des Konfidenzintervalls (KI, o.G.) sowie der p-Wert für den Vergleich der jeweiligen Metabolitenkonzentrationen [ng/ml] zwischen aktivem und inaktivem Krankheitszustand bei Colitis ulcerosa (CU) (gepaarter Wilcoxon-Test). Anthranilsäure (ANT); 3-Hydroxykynurenin (3-HK); Kynureninsäure (KYA);

Kynurenin (KYN); Picolinsäure (PIC); Chinaldinsäure (QUD); Chinolinsäure (QUI); Tryptophan (TRP); Xanthurensäure (XAN).

Tab. 16: Tryptophanmetaboliten bei CED – aktive vs. inaktive Erkrankung.

	n	Median, aktiv	Median, inaktiv	Diff.	KI, u.G.	KI, o.G.	p-Wert
TRP	98	10332,5200	11016,5900	1184,3600	469,6601	1899,06	0,001453
ANT	85	3,7028	2,8000	-1,1500	-2,9999	-0,05	0,04087
3-HK	93	8,5000	9,5146	0,9499	-0,1501	1,9501	0,09787
KYA	98	6,2000	6,5500	0,3000	-0,15	0,8	0,1503
KYN	98	538,8500	524,9866	-5,6250	-40,61	29,48	0,7431
PIC	97	83,7000	79,6448	-1,0650	-6,305	3,5	0,6094
QUD	43	1,8123	1,8123	0,0501	-0,15	0,3	0,3917
QUI	97	48,9224	44,4000	-6,2500	-12,0451	-0,7501	0,02557
XAN	57	5,4153	6,1153	0,1552	-0,6	1,15	0,6507

Dargestellt sind die Anzahl der Patienten (n), der Median der Metaboliten im aktiven Krankheitszustand (Median, aktiv) und der Median im inaktiven Krankheitszustand (Median, inaktiv), der Median der Differenz zwischen aktiv und inaktiv (Diff.), die untere Grenze des Konfidenzintervalls (KI, u.G.) und die obere Grenze des Konfidenzintervalls (KI, o.G.) sowie der p-Wert für den Vergleich der jeweiligen Metabolitenkonzentrationen [ng/ml] zwischen aktivem und inaktivem Krankheitszustand bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) (gepaarter Wilcoxon-Test). Anthranilsäure (ANT); 3-Hydroxykynurenin (3-HK); Kynureninsäure (KYA); Kynurenin (KYN); Picolinsäure (PIC); Chinaldinsäure (QUD); Chinolinsäure (QUI); Tryptophan (TRP); Xanthurensäure (XAN).

Tab. 17: Metaboliten-Quotienten bei MC – aktive bzw. inaktive Erkrankung vs. Kontrollen.

	n1	n2	Median1	Median2	Beta	KI, u.G.	KI, o.G.	p-Wert
KYN/TRP	100	67	-4,67	-4,11	-0,5531	-0,7707	-0,3396	$6,222 \times 10^{-7}$
	100	55	-4,67	-4,39	-0,2216	-0,4335	-0,036	0,02425
KYN/KYA	100	67	5,91	6,68	-0,5788	-0,8324	-0,331	$1,906 \times 10^{-5}$
	100	55	5,91	6,63	-0,5562	-0,8042	-0,2746	0,0001647
KYA/QUD	62	31	2,17	1,64	0,3719	-0,0106	0,7679	0,05443
	62	23	2,17	2,00	0,1926	-0,136	0,5518	0,2594
KYN/ANT	63	59	7,08	6,70	0,5726	0,1085	1,0441	0,01673
	63	48	7,08	7,15	0,0340	-0,4005	0,4566	0,8513
KYN/3-HK	100	67	5,66	6,03	-0,2738	-0,5124	-0,0125	0,04016
	100	54	5,66	5,87	-0,2204	-0,5286	0,0586	0,1219
3-HK/XAN	100	35	0,75	1,21	-0,3463	-0,7639	0,0749	0,1109
	100	44	0,75	1,07	-0,3081	-0,657	0,0121	0,05922
3-HK /QUI	100	67	0,81	-3,04	3,8170	3,5497	4,0772	$1,638 \times 10^{-27}$
	100	54	0,81	-2,76	3,4388	3,168	3,7591	$4,043 \times 10^{-24}$
3-HK/PIC	100	67	-3,48	-3,15	-0,2529	-0,5498	0,0433	0,0962
	100	54	-3,48	-3,24	-0,3354	-0,6546	-0,0159	0,03817
ANT/QUI	63	59	-0,77	-3,64	2,8697	2,3528	3,3304	$9,798 \times 10^{-18}$
	63	48	-0,77	-4,11	3,1407	2,713	3,563	$3,588 \times 10^{-17}$
ANT/ PIC	63	59	-5,05	-3,96	-1,2319	-1,7019	-0,7814	$1,148 \times 10^{-6}$
	63	48	-5,05	-4,32	-0,8071	-1,2409	-0,369	0,0003844
PIC/TRP	100	67	-6,92	-6,80	-0,0473	-0,2748	0,1859	0,7037
	100	55	-6,92	-7,31	0,3842	0,1562	0,612	0,001018
PIC/KYN	100	67	-2,22	-2,68	0,4854	0,2485	0,7354	$7,03 \times 10^{-5}$
	100	55	-2,22	-2,75	0,5832	0,3307	0,8485	$1,201 \times 10^{-5}$
QUI/TRP	100	67	-11,11	-7,08	-4,0053	-4,3579	-3,6891	$7,71 \times 10^{-28}$
	100	55	-11,11	-7,70	-3,4237	-3,704	-3,1228	$8,444 \times 10^{-25}$
QUI/KYN	100	67	-6,50	-2,98	-3,5341	-3,8027	-3,258	$7,712 \times 10^{-28}$
	100	55	-6,50	-3,27	-3,2035	-3,4641	-2,9203	$8,447 \times 10^{-25}$
QUD/TRP	62	31	-12,83	-12,56	-0,2767	-0,5494	0,0269	0,07298
	62	23	-12,83	-13,13	0,1639	-0,0947	0,482	0,2126
QUD/KYN	62	31	-8,14	-7,86	-0,1463	-0,4741	0,2121	0,381
	62	23	-8,14	-8,45	0,0931	-0,2808	0,4246	0,583
XAN/TRP	100	35	-11,14	-11,27	0,0382	-0,301	0,4074	0,7921
	100	44	-11,14	-11,70	0,4248	0,1028	0,7319	0,009561
XAN/KYN	100	35	-6,47	-6,93	0,5221	0,0899	0,9229	0,01816
	100	44	-6,47	-7,24	0,6357	0,1962	1,0331	0,003077

Dargestellt sind die Anzahl der Kontrollen (n1) und der Patienten (n2) (n2 entspricht in der oberen Zeile jeweils den Patienten im aktiven, in der unteren Zeile jeweils den Patienten im inaktiven Krankheitszustand), der Median der Gruppe n1 (Median1) und der Median der Gruppe n2 (Median2), der Effektschätzer (Beta), die untere Grenze des Konfidenzintervalls (KI, u.G.) und die obere Grenze des Konfidenzintervalls (KI, o.G.) sowie der p-Wert für den Vergleich der jeweiligen Quotienten der Metabolitenkonzentrationen zwischen aktivem bzw. inaktivem Krankheitszustand bei Morbus Crohn (MC) und Kontrollen (ungepaarter Wilcoxon-Test). Anthranilsäure (ANT); 3-Hydroxykynurenin (3-HK); Kynureninsäure (KYA); Kynurenin (KYN); Picolinsäure (PIC); Chinaldinsäure (QUD); Chinolinsäure (QUI); Tryptophan (TRP); Xanthurensäure (XAN).

Tab. 18: Metaboliten-Quotienten bei CU – aktive bzw. inaktive Erkrankung vs. Kontrollen.

	n1	n2	Median1	Median2	Beta	KI, u.G.	KI, o.G.	p-Wert
KYN/TRP	100	63	-4,67	-4,23	-0,3936	-0,5571	-0,2285	5,968x10 ⁻⁶
	100	61	-4,67	-4,51	-0,1785	-0,3272	-0,0197	0,02585
KYN/KYA	100	63	5,91	6,35	-0,3523	-0,5554	-0,1368	0,001318
	100	61	5,91	6,15	-0,1979	-0,377	0,007	0,001318
KYA/QUD	62	41	2,17	1,92	0,1777	-0,123	0,4948	0,2189
	62	44	2,17	1,88	0,1086	-0,2175	0,4199	0,511
KYN/ANT	63	58	7,08	6,85	0,3111	-0,1335	0,7767	0,1765
	63	59	7,08	7,46	-0,1161	-0,5507	0,3816	0,6782
KYN/3-HK	100	59	5,66	5,77	-0,1049	-0,3916	0,1819	0,4903
	100	61	5,66	5,60	0,1222	-0,1341	0,3971	0,3808
3-HK/XAN	100	44	0,75	1,16	-0,3296	-0,7534	0,0747	0,1139
	100	50	0,75	0,93	-0,1589	-0,4912	0,1456	0,3457
3-HK/QUI	100	59	0,81	-1,77	2,4971	2,1313	2,8549	2,632x10 ⁻²²
	100	60	0,81	-1,60	2,2899	1,8907	2,6455	3,115x10 ⁻²⁰
3-HK/PIC	100	59	-3,48	-3,44	-0,0741	-0,4149	0,2615	0,6623
	100	60	-3,48	-2,95	-0,2910	-0,6277	0,0414	0,08673
ANT/QUI	63	58	-0,77	-2,75	1,8822	1,4657	2,3916	2,149x10 ⁻¹¹
	63	58	-0,77	-3,25	2,3277	1,912	2,7655	2,691x10 ⁻¹⁵
ANT/ PIC	63	58	-5,05	-4,84	-0,5532	-1,0501	-0,0823	0,02139
	63	58	-5,05	-4,81	-0,2211	-0,6637	0,2721	0,3877
PIC/TRP	100	63	-6,92	-6,71	-0,1670	-0,452	0,0984	0,2104
	100	60	-6,92	-6,91	-0,0341	-0,2982	0,2168	0,7658
PIC/KYN	100	63	-2,22	-2,35	0,1319	-0,1356	0,3905	0,3172
	100	60	-2,22	-2,31	0,0766	-0,2045	0,3523	0,6155
QUI/TRP	100	63	-11,11	-8,26	-2,8792	-3,1332	-2,6311	2,132x10 ⁻²⁶
	100	60	-11,11	-8,43	-2,6448	-2,8773	-2,3957	2,238x10 ⁻²⁵
QUI/KYN	100	63	-6,50	-3,84	-2,5997	-2,8318	-2,3305	9,875x10 ⁻²⁷
	100	60	-6,50	-3,91	-2,5281	-2,7748	-2,2939	4,856x10 ⁻²⁶
QUD/TRP	62	41	-12,83	-12,63	-0,2632	-0,5173	0,0058	0,05527
	62	44	-12,83	-12,60	-0,1959	-0,4383	0,0509	0,1246
QUD/KYN	62	41	-8,14	-8,08	-0,0891	-0,3677	0,1934	0,4898
	62	44	-8,14	-7,98	-0,1095	-0,3581	0,153	0,436
XAN/TRP	100	44	-11,14	-11,09	0,0200	-0,2603	0,2883	0,8948
	100	50	-11,14	-10,83	-0,1833	-0,4367	0,0675	0,1418
XAN/KYN	100	44	-6,47	-6,76	0,3218	0,0022	0,6474	0,04921
	100	50	-6,47	-6,47	0,0163	-0,2548	0,3054	0,9032

Dargestellt sind die Anzahl der Kontrollen (n1) und der Patienten (n2) (n2 entspricht in der oberen Zeile jeweils den Patienten im aktiven, in der unteren Zeile jeweils den Patienten im inaktiven Krankheitszustand), der Median der Gruppe n1 (Median1) und der Median der Gruppe n2 (Median2), der Effektschätzer (Beta), die untere Grenze des Konfidenzintervalls (KI, u.G.) und die obere Grenze des Konfidenzintervalls (KI, o.G.) sowie der p-Wert für den Vergleich der jeweiligen Quotienten der Metabolitenkonzentrationen zwischen aktivem bzw. inaktivem Krankheitszustand bei Colitis ulcerosa (CU) und Kontrollen (ungepaarter Wilcoxon-Test). Anthranilsäure (ANT); 3-Hydroxykynurenin (3-HK); Kynureninsäure (KYA); Kynurenin (KYN); Picolinsäure (PIC); Chinaldinsäure (QUD); Chinolinsäure (QUI); Tryptophan (TRP); Xanthurensäure (XAN).

Tab. 19: Metaboliten-Quotienten bei CED – aktive bzw. inaktive Erkrankung vs. Kontrollen.

	n1	n2	Median1	Median2	Beta	KI, u.G.	KI, o.G.	p-Wert
KYN/TRP	100	130	-4,67	-4,19	-0,4603	-0,6208	-0,3087	$1,142 \times 10^{-8}$
	100	116	-4,67	-4,48	-0,1969	-0,3339	-0,0576	0,00667
KYN/KYA	100	130	5,91	6,51	-0,4526	-0,6499	-0,2606	$6,708 \times 10^{-6}$
	100	116	5,91	6,31	-0,3343	-0,5234	-0,1457	0,0006996
KYA/QUD	62	72	2,17	1,87	0,2600	-0,0163	0,5448	0,06152
	62	67	2,17	1,91	0,1526	-0,1301	0,4071	0,3063
KYN/ANT	63	117	7,08	6,76	0,4421	0,0507	0,848	0,02901
	63	107	7,08	7,31	-0,0314	-0,4125	0,3413	0,8744
KYN/3-HK	100	126	5,66	5,91	-0,1951	-0,4195	0,0327	0,09204
	100	115	5,66	5,63	-0,0399	-0,263	0,1853	0,7309
3-HK/XAN	100	79	0,75	1,19	-0,3382	-0,6697	-0,0061	0,04741
	100	94	0,75	0,93	-0,2315	-0,5097	0,0291	0,08554
3-HK/QUI	100	126	0,81	-2,56	3,2818	2,9968	3,5631	$2,634 \times 10^{-35}$
	100	114	0,81	-2,20	2,9121	2,6312	3,1882	$1,185 \times 10^{-31}$
3-HK/PIC	100	126	-3,48	-3,29	-0,1747	-0,4323	0,0869	0,1951
	100	114	-3,48	-3,12	-0,3117	-0,5803	-0,0465	0,02214
ANT/QUI	63	117	-0,77	-3,36	2,3778	1,9337	2,8162	$5,986 \times 10^{-19}$
	63	106	-0,77	-3,68	2,7153	2,2991	3,0886	$1,213 \times 10^{-21}$
ANT/ PIC	63	117	-5,05	-4,30	-0,9031	-1,3343	-0,4928	$2,925 \times 10^{-5}$
	63	106	-5,05	-4,53	-0,5066	-0,8834	-0,1135	0,01305
PIC/TRP	100	130	-6,92	-6,80	-0,1032	-0,3093	0,1022	0,3328
	100	115	-6,92	-7,10	0,1788	-0,0213	0,3786	0,08115
PIC/KYN	100	130	-2,22	-2,55	0,3197	0,1164	0,5401	0,002515
	100	115	-2,22	-2,57	0,3354	0,1056	0,5562	0,003889
QUI/TRP	100	130	-11,11	-7,74	-3,3850	-3,6516	-3,1558	$2,949 \times 10^{-38}$
	100	115	-11,11	-8,15	-2,9870	-3,2133	-2,7541	$4,747 \times 10^{-36}$
QUI/KYN	100	130	-6,50	-3,48	-3,0410	-3,2985	-2,8225	$1,707 \times 10^{-38}$
	100	115	-6,50	-3,61	-2,8242	-3,0585	-2,6121	$1,517 \times 10^{-36}$
QUD/TRP	62	72	-12,83	-12,62	-0,2707	-0,4908	-0,0362	0,02423
	62	67	-12,83	-12,81	-0,0567	-0,2819	0,1511	0,5943
QUD/KYN	62	72	-8,14	-8,06	-0,1069	-0,3678	0,1383	0,3476
	62	67	-8,14	-8,15	-0,0382	-0,2925	0,2101	0,7575
XAN/TRP	100	79	-11,14	-11,19	0,0285	-0,2215	0,2785	0,8083
	100	94	-11,14	-11,23	0,0738	-0,1666	0,3163	0,5588
XAN/KYN	100	79	-6,47	-6,91	0,4014	0,1063	0,702	0,007239
	100	94	-6,47	-6,66	0,2455	-0,0148	0,5497	0,06791

Dargestellt sind die Anzahl der Kontrollen (n1) und der Patienten (n2) (n2 entspricht in der oberen Zeile jeweils den Patienten im aktiven, in der unteren Zeile jeweils den Patienten im inaktiven Krankheitszustand), der Median der Gruppe n1 (Median1) und der Median der Gruppe n2 (Median2), der Effektschätzer (Beta), die untere Grenze des Konfidenzintervalls (KI, u.G.) und die obere Grenze des Konfidenzintervalls (KI, o.G.) sowie der p-Wert für den Vergleich der jeweiligen Quotienten der Metabolitenkonzentrationen zwischen aktivem bzw. inaktivem Krankheitszustand bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) und Kontrollen (ungepaarter Wilcoxon-Test). Anthranilsäure (ANT); 3-Hydroxykynurenin (3-HK); Kynureninsäure (KYA); Kynurenin (KYN); Picolinsäure (PIC); Chinaldinsäure (QUD); Chinolinsäure (QUI); Tryptophan (TRP); Xanthurensäure (XAN).

Tab. 20: Metaboliten-Quotienten bei MC – aktive vs. inaktive Erkrankung.

	n	Median, aktiv	Median, inaktiv	Diff.	KI, u.G.	KI, o.G.	p-Wert
KYN/TRP	41	-4,0383	-4,3420	-0,3351	-0,5066	-0,2044	$6,112 \times 10^{-6}$
KYN/KYA	41	6,7487	6,6455	-0,0942	-0,2673	0,0829	0,2764
KYA/QUD	11	1,8074	2,0000	-0,0023	-0,3625	0,3934	1
KYN/ANT	34	6,8888	6,9888	0,0140	-0,3063	0,3754	0,9455
KYN/3-HK	40	6,1752	5,7675	-0,2467	-0,4687	-0,0235	0,02611
3-HK/XAN	20	1,2231	0,7674	0,2222	-0,3893	0,8411	0,4666
3-HK/QUI	40	-3,1231	-2,8638	0,3871	0,1069	0,6192	0,009298
3-HK/PIC	40	-3,3858	-3,1081	0,2986	-0,016	0,6085	0,05544
ANT/QUI	34	-3,8463	-4,0820	0,0850	-0,2437	0,3848	0,5726
ANT/ PIC	34	-4,2035	-4,2144	-0,0429	-0,4203	0,3613	0,8777
PIC/TRP	41	-6,9230	-7,2666	-0,4032	-0,6933	-0,1492	0,002759
PIC/KYN	41	-2,7333	-2,7496	-0,0593	-0,2979	0,1837	0,6224
QUI/TRP	41	-6,9433	-7,5785	-0,5237	-0,7517	-0,2855	0,0002215
QUI/KYN	41	-3,0510	-3,1729	-0,1572	-0,33	0,0155	0,08023
QUD/TRP	11	-12,5623	-13,1278	-0,2014	-0,7159	0,1747	0,23
QUD/KYN	11	-8,1614	-8,0819	0,1541	-0,5121	0,5205	0,3983
XAN/TRP	20	-11,1830	-11,6025	-0,2843	-0,746	0,3025	0,3803
XAN/KYN	20	-6,8126	-6,9326	0,0469	-0,5155	0,5548	0,8666

Dargestellt sind die Anzahl der Patienten (n), der Median im aktiven Krankheitszustand (Median, aktiv) und der Median im inaktiven Krankheitszustand (Median, inaktiv), der Median der Differenz zwischen aktiv und inaktiv (Diff.), die untere Grenze des Konfidenzintervalls (KI, u.G.) und die obere Grenze des Konfidenzintervalls (KI, o.G.) sowie der p-Wert für den Vergleich der jeweiligen Quotienten der Metabolitenkonzentrationen zwischen aktivem und inaktivem Krankheitszustand bei Morbus Crohn (MC) (gepaarter Wilcoxon-Test). Anthranilsäure (ANT); 3-Hydroxykynurenin (3-HK); Kynureninsäure (KYA); Kynurenin (KYN); Picolinsäure (PIC); Chindalinsäure (QUD); Chinolinsäure (QUI); Tryptophan (TRP); Xanthurensäure (XAN).

Tab. 21: Metaboliten-Quotienten bei CU – aktive vs. inaktive Erkrankung.

	n	Median, aktiv	Median, inaktiv	Diff.	KI, u.G.	KI, o.G.	p-Wert
KYN/TRP	57	-4,2308	-4,5128	-0,1250	-0,2699	0,0235	0,1017
KYN/KYA	57	6,4007	6,1826	-0,1599	-0,2907	-0,0256	0,02212
KYA/QUD	32	1,8751	1,8075	0,0868	-0,0472	0,2081	0,274
KYN/ANT	51	6,7714	7,4649	0,4896	0,0173	0,942	0,04148
KYN/3-HK	53	5,7079	5,5727	-0,2527	-0,579	0,0877	0,1256
3-HK/XAN	37	1,1318	1,0458	-0,1014	-0,4935	0,297	0,6293
3-HK/QUI	52	-1,7382	-1,5115	0,3178	-0,0747	0,7119	0,1002
3-HK/PIC	52	-3,4113	-2,9090	0,1970	-0,1375	0,5363	0,2493
ANT/QUI	50	-2,7147	-3,1875	-0,3903	-0,8454	0,0892	0,1112
ANT/ PIC	50	-4,7659	-4,8213	-0,4432	-1,0666	0,0884	0,1248
PIC/TRP	56	-6,6621	-6,9626	-0,0985	-0,3571	0,1325	0,3588
PIC/KYN	56	-2,2259	-2,3135	-0,0006	-0,2347	0,2399	0,9967
QUI/TRP	56	-8,2819	-8,5475	-0,1687	-0,4332	0,048	0,1323
QUI/KYN	56	-3,8329	-3,9111	-0,0998	-0,2298	0,0296	0,1282
QUD/TRP	32	-12,6293	-12,5005	0,0981	-0,1135	0,2989	0,274
QUD/KYN	32	-8,1480	-7,8751	0,1442	-0,0063	0,2681	0,06021
XAN/TRP	37	-11,0449	-10,7228	0,1691	-0,0808	0,4717	0,1606
XAN/KYN	37	-6,6487	-6,2590	0,2302	-0,062	0,5627	0,1132

Dargestellt sind die Anzahl der Patienten (n), der Median im aktiven Krankheitszustand (Median, aktiv) und der Median im inaktiven Krankheitszustand (Median, inaktiv), der Median der Differenz zwischen aktiv und inaktiv (Diff.), die untere Grenze des Konfidenzintervalls (KI, u.G.) und die obere Grenze des Konfidenzintervalls (KI, o.G.) sowie der p-Wert für den Vergleich der jeweiligen Quotienten der Metabolitenkonzentrationen zwischen aktivem und inaktivem Krankheitszustand bei Colitis ulcerosa (CU) (gepaarter Wilcoxon-Test). Anthranilsäure (ANT); 3-Hydroxykynurenin (3-HK); Kynureninsäure (KYA); Kynurenin (KYN); Picolinsäure (PIC); Chindalinsäure (QUD); Chinolinsäure (QUI); Tryptophan (TRP); Xanthurensäure (XAN).

Tab. 22: Metaboliten-Quotienten bei CED – aktive vs. inaktive Erkrankung.

	n	Median, aktiv	Median, inaktiv	Diff.	KI, u.G.	KI, o.G.	p-Wert
KYN/TRP	98	-4,1826	-4,4486	-0,2241	-0,3256	-0,1234	$3,332 \times 10^{-5}$
KYN/KYA	98	6,5272	6,3209	-0,1357	-0,2384	-0,0293	0,01338
KYA/QUD	43	1,8651	1,8413	0,0722	-0,0637	0,1942	0,3614
KYN/ANT	85	6,8202	7,0882	0,2602	-0,0266	0,5728	0,08041
KYN/3-HK	93	5,9952	5,5971	-0,2505	-0,4687	-0,0418	0,02086
3-HK/XAN	57	1,1851	0,9754	0,0084	-0,3264	0,3449	0,9683
3-HK/QUI	92	-2,3544	-2,1259	0,3447	0,1107	0,5809	0,00587
3-HK/PIC	92	-3,4113	-2,9547	0,2430	0,0114	0,4774	0,03705
ANT/QUI	84	-3,3252	-3,5673	-0,1452	-0,4777	0,1276	0,3061
ANT/ PIC	84	-4,5291	-4,4989	-0,2271	-0,611	0,0836	0,1581
PIC/TRP	97	-6,7751	-7,0993	-0,2359	-0,4239	-0,0576	0,007752
PIC/KYN	97	-2,5398	-2,5629	-0,0203	-0,1831	0,1403	0,779
QUI/TRP	97	-7,9644	-8,1499	-0,3299	-0,5007	-0,1565	0,0001698
QUI/KYN	97	-3,5959	-3,6695	-0,1235	-0,224	-0,0238	0,01773
QUD/TRP	43	-12,6272	-12,6166	0,0209	-0,1589	0,1978	0,8326
QUD/KYN	43	-8,1614	-7,9038	0,1553	0,0102	0,2782	0,03952
XAN/TRP	57	-11,0501	-10,7598	0,0385	-0,2144	0,3109	0,7148
XAN/KYN	57	-6,6487	-6,3413	0,1758	-0,1063	0,4479	0,2241

Dargestellt sind die Anzahl der Patienten (n), der Median im aktiven Krankheitszustand (Median, aktiv) und der Median im inaktiven Krankheitszustand (Median, inaktiv), der Median der Differenz zwischen aktiv und inaktiv (Diff.), die untere Grenze des Konfidenzintervalls (KI, u.G.) und die obere Grenze des Konfidenzintervalls (KI, o.G.) sowie der p-Wert für den Vergleich der jeweiligen Quotienten der Metabolitenkonzentrationen zwischen aktivem und inaktivem Krankheitszustand bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) (gepaarter Wilcoxon-Test). Anthranilsäure (ANT); 3-Hydroxykynurenin (3-HK); Kynureninsäure (KYA); Kynurenin (KYN); Picolinsäure (PIC); Chinaldinsäure (QUD); Chinolinsäure (QUI); Tryptophan (TRP); Xanthurensäure (XAN).

Tab. 23: Interleukin-22-Konzentration und Interleukin-22/Tryptophan-Quotient bei Morbus Crohn – aktive vs. inaktive Erkrankung.

	n	Median, aktiv	Median, inaktiv	Diff.	KI, u.G.	KI, o.G.	p-Wert
IL22ord.	17	4,0000	1,5000	2,0000	1,7501	2,5	0,01187
IL22ord./TRPord.	17	1,0000	-1,4150	2,0001	1,7075	2,2499	0,0003052

Dargestellt sind die Anzahl der Patienten (n), der Median von Interleukin-22 im aktiven Krankheitszustand (Median, aktiv) und im inaktiven Krankheitszustand (Median, inaktiv), der Median der Differenz zwischen aktivem und inaktivem Krankheitszustand (Diff.), die untere Grenze des Konfidenzintervalls (KI, u.G.) und die obere Grenze des Konfidenzintervalls (KI, o.G.) sowie der p-Wert für die Interleukin-22-Konzentrationen und deren Quotienten zum Tryptophan. Verwendet wurden die ordinalskalierten Formen von Interleukin-22 (IL22ord.) und Tryptophan (TRPord.)(Wilcoxon-Test).

Tab. 24: Interleukin-22-Konzentration und Interleukin-22/Tryptophan-Quotient bei Colitis ulcerosa – aktive vs. inaktive Erkrankung.

	n	Median, aktiv	Median, inaktiv	Diff.	KI, u.G.	KI, o.G.	p-Wert
IL22ord.	11	4,0000	1,5000	1,0000	-0,75	2,5	0,4076
IL22ord./TRPord.	11	1,0000	-0,4150	1,7155	0,7075	2,2075	0,008521

Dargestellt sind die Anzahl der Patienten (n), der Median von Interleukin-22 im aktiven Krankheitszustand (Median, aktiv) und im inaktiven Krankheitszustand (Median, inaktiv), der Median der Differenz zwischen aktivem und inaktivem Krankheitszustand (Diff.), die untere Grenze des Konfidenzintervalls (KI, u.G.) und die obere Grenze des Konfidenzintervalls (KI, o.G.) sowie der p-Wert für die Interleukin-22-Konzentrationen und deren Quotienten zum Tryptophan. Verwendet wurden die ordinalskalierten Formen von Interleukin-22 (IL22ord.) und Tryptophan (TRPord.)(Wilcoxon-Test).

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Susanna Nikolaus für die Überlassung des Themas und die umfassende und freundliche Betreuung bei der Durchführung meiner Arbeit. Ihre zahlreichen Anregungen trugen wesentlich zur Fertigstellung dieser Arbeit bei.

Herrn Prof. Dr. Schreiber danke ich ganz herzlich für meine Aufnahme in seine Arbeitsgruppe und die Unterstützung bei der Durchführung meiner Arbeit.

Bei Herrn Prof. Dr. Krawczak und insbesondere bei Frau Dr. Silke Szymczak möchte ich mich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten und den stets freundlichen und geduldigen Umgang herzlichst bedanken.

Herrn Prof. Dr. Schwarz und seinem Team an der LMU München möchte ich für die Bestimmung der Tryptophanmetaboliten und die freundliche Zusammenarbeit meinen Dank aussprechen.

Herrn Prof. Dr. Junker und Herrn Dr. Thieme möchte ich für die Durchführung der Tryptophanmessungen und die Unterstützung in diesem Projekt danken.

Stellvertretend für die gesamte Arbeitsgruppe am IKMB möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Rosenstiel und Frau Kock für ihre Unterstützung im Rahmen der Interleukin-22-Analyse bedanken. Bei Tanja Klostermeier möchte ich mich ganz herzlich für die mühevolle Arbeit im Hinblick auf die Sortierung und Lagerung der Proben bedanken.

Bei Berenice Schulte möchte ich mich ganz herzlich für ihr Engagement im Hinblick auf die Publikation der Daten bedanken.

Für die tatkräftige Unterstützung in organisatorischen Belangen und die stets geduldige und freundliche Beantwortung meiner Fragen möchte ich Frau Pott meinen Dank aussprechen.

Bei Herrn Prof. Dr. Probst möchte ich mich ganz herzlich für die kritische Durchsicht meiner Arbeit, sein großes Interesse und die wertvollen Anregungen bedanken.

Mein größter Dank gilt meiner Familie für die aufopferungsvolle Unterstützung bei der Vollendung der Dissertation und den uneingeschränkten Rückhalt während meines gesamten Studiums.

Publikation der Ergebnisse

Wesentliche Daten dieser Dissertation sind in das am 14. August 2017 von Gastroenterology angenommene Manuskript mit dem Titel „Increased tryptophan metabolism is associated with activity of inflammatory bowel diseases” zur Publikation eingegangen.

Paper

Nikolaus, S. *, Schulte, B. *, Al-Massad, N., Thieme, F., Schulte, D. M., Bethge, J., Rehman, A., Tran, F., Aden, K., Häsler, R., Moll, N., Schütze, G., Schwarz, M. J., Waetzig, G. H., Rosenstiel, P., Krawczak, M., Szymczak, S. and Schreiber, S., Increased tryptophan metabolism is associated with activity of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* (2017), doi: 10.1053/j.gastro.2017.08.028.

*These authors contributed equally to the work

Poster

Nikolaus, S., Al-Massad, N., Bethge, J., Waetzig, G. H., Rosenstiel, P., Junker, R., Thieme, F., Schreiber, S. (2014): Tryptophan deficiency in Crohn’s disease. ECCO, P306.

Nikolaus, S., Al-Massad, N., Bethge, J., Waetzig, G. H., Rosenstiel, P., Junker, R., Thieme, F., Schreiber, S. (2014): Active Crohn’s disease is associated with tryptophan deficiency. UEG Week, P1411.

Schulte, B., Nikolaus, S., Al-Massad, N., Szymczak, S., Thieme, F., Bethge, J., Schuldt, D., Waetzig, G. H., Krawczak, M., Junker, R., Rosenstiel, P., Schreiber, S. (2016): Tryptophan as a biomarker for the course of IBD and anti-TNF response. ECCO, P342.

Abstract

Nikolaus, S., Al-Massad, N., Bethge, J., Waetzig, G. H., Rosenstiel, P., Junker, R., Thieme, F., Schreiber, S. (2014): Tryptophan deficiency in Crohn’s disease. *Gastroenterology*, 146(5) (Suppl. 1), 366-367.

Erklärung

Ich erkläre, dass ich die dem Universitätsklinikum Schleswig-Holstein in Kiel eingereichte Dissertation mit dem Titel

**Tryptophandefizienz bei Patienten mit
chronisch entzündlichen Darmerkrankungen**

in der Klinik für Innere Medizin I des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel

unter Betreuung von Frau PD Dr. med. Susanna Nikolaus

unter Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Stefan Schreiber

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Die Gelegenheit zum vorliegenden Promotionsverfahren ist mir nicht kommerziell vermittelt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Weiterhin versichere ich, dass ich den beantragten Titel bisher noch nicht erworben habe.

Flensburg, den 06.11.2017

Ort, Datum

Unterschrift